DOPPELBRECHENDE LYSOSOMEN IN THROMBOZYTEN

GERHARD GROSPIETSCH

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543901_0103

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr.med. H.-E. Bock

Doppelbrechende Lysosomen in Thrombozyten

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard - Karls - Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
GERHARD GROSPIETSCH
aus Halle/Saale

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof: Dr. med. J. HIRSCHMANN
1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. P. MISSMAHL
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H.-E. BOCK

Meinem verehrten Doktor-Vater,
Herrn Professor H.P. M i ß m a h l ,
danke ich herzlich
für die freundliche Überlassung
des Themas,
für die fördernde Beratung,
die jederzeit gewährte Unterstützung
bei der Arbeit.

Inhalt

I Struktur und Funktion der Lysosomen 1
1. Morphologie der Lysosomen 1
2. Funktion der Lysosomen 3
3. Entstehung der Lysosomen und Lysosomentypen 3
4. Weitere Untersuchungsmethoden zur Darstellung von Lysosomen 4

II Thrombozyten Allgemeines 5
1. Geschichtlicher Überblick über Thrombozyten 5
2. Herkunft der Thrombozyten 9
3. Untergang der Thrombozyten 9
4. Morphologie der Thrombozyten 1o
5. Funktion der Thrombozyten 11

III Untersuchungen 16
1. Methode 16
2. Darstellung der Thrombozyten und Lysosomen 17
3. Einteilung der Thrombozyten nach ihrer Doppelbrechung 18
4. Voruntersuchungen zur Bestimmung der Fehlerquelle der Methode 2o
5. Untersuchungen am Tier 22
A) Nagetiere 22
a) Maus 22
b) Ratte 23
c) Hase 24
d) Ergebnisse 25
B) Paarzeher 27
a) Rind 27
b) Schwein 28
c) Schaf 29
d) Ergebnisse 3o
6. Untersuchungen am Menschen 32
A) Untersuchungen am Gesunden 32
a) Abhängigkeit der Lysosomen vom Tagesablauf 32
b) Männliche Versuchspersonen 39
c) Weibliche Versuchspersonen 4o
d) Vergleich zwischen männlichen und weiblichen Versuchspersonen 41
e) Ergebnisse 42
B) Untersuchungen am Kranken 43
a) Anämien 43
b) Leukämien 45
c) Cytostatika Behandelte 46
d) Thrombozytopenien 48
e) Thrombozytopathien 49
f) Polyglobulien 5o
g) Ergebnisse 52

IV Besprechung 58
A) Allgemeines 58
B) Besprechung der methodischen Fehler 59
C) Besprechung der Untersuchungen am Tier 6o
D) Besprechung der Untersuchungen am Menschen 6o

V Zusammenfassung 63

VI Literaturverzeichnis 64

I. Struktur und Funktion der Lysosomen

1. Morphologie der Lysosomen

Durch vergleichende Untersuchungen elektronenmikroskopischer und biochemischer Art ist es gelungen, einen großen Teil der Struktur und Funktionen der Zellbestandteile aufzuklären. Lange Zeit aber war es nicht möglich, Partikel, die sich durch eine Membran und unterschiedliche Elektronendichte auszeichneten, näher zu definieren. Diese Körperchen wurden als Einschlußkörper, Cytosomen, dense bodies, Lamellenkörper usw. bezeichnet.

Erst 1953-1959 gelang es DE DUVE und Mitarbeitern durch verfeinerte Methoden, die Partikel unterschiedlicher Schwere voneinander zu trennen. Die Körperchen, mit einer Größe von o,4 µ wurden nach DE DUVE L y s o s o m e n genannt. Er gab ihnen diesen Namen nach dem Gehalt an Hydrolasen, und weil er sie für zelleigene Körper hielt. (15)

Die Form der Lysosomen kann sehr unterschiedlich sein; meist aber ist sie rund bis oval. Die Größe bewegt sich im Durchschnitt um o,4 µ. Dabei wies DE DUVE (11, 15) darauf hin, daß sowohl Größe als auch Form und Gehalt an Hydrolasen von Zelle zu Zelle sehr unterschiedlich sein kann, ja, sogar in ein und derselben Zelle erhebliche Variationen nachweisbar sind. Durch biochemische Analysen konnte man bis jetzt die in folgendem Schema angegebenen hydrolytischen Fermente nachweisen:

Ribonuklease Desoxyribonuklease Saure Phosphatase	spalten	Kernsäuren
Phosphoprotein-Phosphatase Kathepsin A, B, C Kollagenase	spalten	Proteine
Glykosidase	spaltet	Glykogen

N-Azetylglykosaminidase Glykuronidase Galaktosidase Mannosidase Aryl-Sulphatase A, B	spalten	Mukopolysaccharide

Tabelle 1: Die Tabelle zeigt die bisher in Lysosomen nachgewiesenen Fermente und die entsprechenden Substrate (modifiziert nach MERKER, 11)

Die saure Phosphatase wurde in fast allen Lysosomen nachgewiesen, so daß man geeignete Methoden entwickelte, um durch ihren Nachweis biochemisch und histochemisch Lysosomen zu identifizieren.

Der histochemische Nachweis dieses Fermentes erleicherte die elektronenmikroskopische Strukturaufklärung. NOVIKOFF und Mitarbeiter fanden 1956 (11, 15), daß die Lysosomen von einer dreischichtigen 7o-9o A^{o} dicken Membran umgeben sind. Das war eine Bestätigung der biochemischen Resultate, die eine Lipoproteidmembran forderten. Daneben enthalten die Lysosomen 6o-7o % Proteine, die keine Fermenttätigkeit aufweisen. An ihnen sollen die Hydrolasen in inaktivem Zustand gebunden sein.

Elektronenoptisch wies der Inhalt dieser Membranen vom fast leeren Zustand bis zu stark elektronendichten Körpern alle Übergänge auf (16). Häufig fand man in den Lysosomen auch Myelinfiguren. Dies sind Lamellensysteme, die sich elektronenmikroskopisch nach Glutaraldehyd Fixation erkennen lassen (15, 16). Nach DE DUVE sind die Lysosomen gegenüber anderen Zellorganellen definiert durch (11, 16)

1. eine Größe von etwa 4 µ
2. hohen Gehalt an leicht löslichen hydrolytischen Fermenten mit Wirkungsoptimum im sauren Bereich
3. das Fehlen eines oxydativen Stoffwechsels
4. das Umscheiden mit einer Lipoproteinmembran
5. bestimmte Möglichkeiten, diese Membran zu zerstören und damit die Enzyme frei zu setzen.

2. Funktion der Lysosomen

Die Funktion der Lysosomen ist durch ihren Gehalt an hydrolytischen Fermenten gegeben. Die Fermentaktivität kann sich folgendermaßen auswirken (11, 15):

1. Hydrolyse von Substanzen, die von außen durch die Makro- oder Mikrophagozytose im Zelleib erscheinen. Aus diesem Grunde haben alle phagozytierenden Zellen, wie Leukozyten, Histiozyten, die phagozytierenden und speichernden Zellen des RES einen hohen Gehalt an Lysosomen.
2. Hydrolyse von intrazellularen Substanzen, z.B. in geschädigten Zellen oder in hormonabhängigen Geweben, in denen sich rhythmische Funktionsschwankungen abspielen. Bei Hormonstimulierung werden Zellorganellen gebildet, die nach dem Wegfall des Hormons überflüssig werden. Die Zellen schmelzen sie in Lysosomen ein.
3. Abgabe von Lysosomen aus der Zelle. Auf diese Weise sollen die Lysosomen Gewebeschäden setzen und Nekrosen verursachen.
4. Zerstörung der eigenen Mutterzelle, z.B. bei embryonalem Gewebe, dort, wo Gewebe erst gebildet und dann wieder abgebaut wird (z.B. Müllerscher Gang, Abbau des Darmepithels).
5. In Zellen, die hemmenden oder schädigenden Einflüssen ausgesetzt sind.

3. Entstehung der Lysosomen und Lysosomentypen

Über die Entstehung der Lysosomen weiß man noch sehr wenig. Man nimmt an, daß die Fermente im GOLGI-Apparat gebildet werden, und als kleine Bläschen oder Granula verpackt ins Zellplasma ausgeschieden werden. So entstehen die sogenannten

Primären Lysosomen.
Sie können a) aus der Zelle ausgeschieden werden (siehe oben)
b) in der Zelle anderen Zellorganellen zugeführt werden.

Zytolysosomen.
Vereinigen sie sich mit umschriebenen Autolysezonen, die von einer Membran umgeben sind, so entstehen die sogenannten Zytolysosomen. Sie sind häufig in geschädigten Zellen, in Zellen, die unter Hormoneinfluß stehen, und bei der Autolyse (siehe Seite 3) nachweisbar.

Phagolysosomen.
Werden Substanzen von Zellen phagozytiert, so werden sie mit einer Membran versehen und Phagosomen genannt. Vereinigen sich primäre Lysosomen mit ihnen, so entstehen die Phagolysosomen. Dieser Vorgang der Verschmelzung konnte elektronenmikroskopisch an Leukozyten beobachtet werden.

Residual oder Restkörper.
Zytolysosomen und Phagolysosomen, deren Substanzen durch die Fermente nicht völlig abgebaut werden können, enthalten die sogenannten Restkörper, die in den Zellen liegen bleiben, und oft als Alterspigment oder Lipofuscin bezeichnet werden. Man nimmt an, daß es sich um fettähnliche Körper handelt, da die Lipasen im Enzymspektrum der Lysosomen fehlen.

4. weitere Untersuchungsmethoden zur Darstellung von Lysosomen

Neben den biochemischen, histochemischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen konnten ZELENIN (19) im Fluorescenzmikroskop und MISSMAHL, RIETHMÜLLER (15) polarisationsoptisch Lysosomen darstellen.

MISSMAHL fand 1964 doppelbrechende Substanzen im Protoplasma der Leukozyten (12). Aus dem optischen Verhalten der mit Toluidinblau hervorgerufenen Doppelbrechung schloß er, daß es sich um übereinander liegende Schalen handele, in welche der Farbstoff mit der längeren Achse seiner Teilchen, senkrecht zu den Radien stehend, eingelagert ist. 1966 untersuchte er die Doppelbrechung in allen Zellen der Leukozyten (13, 14). 1967 gelang es MISSMAHL und RIETHMÜLLER, nachzuweisen, daß die Doppelbrechung in Leukozyten durch Lysosomen hervorgerufen wird.

Im Speziellen handelt es sich um Lysosomen mit den sehr häufig auftretenden Myelinfiguren (15). Auf diesen Grundlagen über die Natur der Doppelbrechung aufbauend, soll in dieser Arbeit untersucht werden, ob und in welchem Maße in Thrombozyten Lysosomen mit Myelinstrukturen auftreten, und wie sie sich unter verschiedenen Bedingungen verhalten. Vor den eigentlichen Versuchen aber müssen wir uns erst noch etwas über die Thrombozyten orientieren.

II. Thrombozyten Allgemeines

1. Geschichtlicher Überlick

Die Untersuchungen über die Thrombozyten, über ihre Herkunft, Morphologie und ihr Verhalten bei der Blutgerinnung sind sehr zahlreich. Aber trotz der vielen Arbeiten ist bis heute die Bedeutung und Funktion der Plättchen nicht restlos aufgeklärt.

DONNE (4) beschrieb 1844 im Blut kleine zellähnliche Körperchen, die er G l o b u l i n s nannte, und ist damit der Entdecker der Thrombozyten.

ZIMMERMANN (5) bezeichnete 1846 die Thrombozyten als Elementarbläschen oder Elementarkörperchen.

HAYEM (4) fand 1877 im Froschblut Spindelzellen und hielt sie für das Äquivalent der Thrombozyten. Er nannte sie Hämatoblasten.

BIZZOZERO (4) prägte als Erster die Bezeichnung Thrombozyten für die 3.Zelle des Blutes. Er beschrieb sie als kleine

runde Scheibchen, die sehr leicht zugrunde gehen, zu Agglutination neigen und sich an geschädigten Endothelien festsetzen.

DEETJEN stellte bei eingehenden morphologischen Studien zwei Bestandteile der Thrombozyten fest:

a) einen grobkörnigen, meist zentral gelegenen Innenkörper, den er als eventuelles Kernäquivalent ansah,

b) einen peripheren, hellen, feinkörnigen Plasmaleib.

ROSIN und BIBERGEIL fanden neben den rund bis ovalen Formen auch gezackte, und stellten Formveränderungen während der Betrachtung fest.

AYNAUD, der die Thrombozyten "les globulins des mammifères" bezeichnete, beschrieb sie 1909 als kleine runde bis ovale, scheibchenförmige, homogene Gebilde. Durch unphysiologische Reize ändern sie ihre Struktur. Das Protoplasma wird gekörnt. Um diese körnige Substanz liegt ein zarter Protoplasmasaum. Er kann Formveränderungen durchmachen, so daß sternartige Bilder entstehen.

Mit LEANDRO TOCANTIUS, der 1938 eine Monographie aller bis dahin erschienenen Arbeiten zusammenstellte, endet gewissermaßen die erste Ära der Thrombozytenforschung.

Die Untersuchungen im Dunkelfeld und Elektronenmikroskop brachten weitere, wichtige Erkenntnisse in der Plättchenforschung.

ST. GASPAR betrachtete schon 1926 die Thrombozyten im Dunkelfeld. Er unterschied zwei Strukturbestandteile; Körnchen im Inneren, die er Granula nennt, darum herum eine Schicht ungekörnten Protoplasmas.

BOSCH stellte 1938 fest, daß die normalen Plättchen stets Ausläufer und eine feingekörnte Struktur aufweisen, die sich nur ändert bei Temperaturen unter 37°, und wenn die Plättchen mit Fibrin, Glas und anderen benetzbaren Körpern in Verbindung treten.

FONIO und SCHWENDENER teilen 1939-42 die Plättchen in vier Formen ein:

a) den runden oder ovalen, fortsatzfreien Thrombozyten
b) die Reizform mit Aussendung von Pseudopodien, wodurch sternartige Figuren entstehen
c) Übergangsform mit den verschiedensten Erscheinungsbildnern
d) Ruheform, die den Zelluntergang einleitet.

Bei den Pseudopodien nennen sie zwei Formen:

a) die beweglichen, klebrigen, filiformen, die der Agglutination dienen und sich an sogenannten thromboplastisch wirksamen Flächen anheften.
b) die starren Formen. Sie sind Degenerationserscheinungen im Sinne einer Abstoßung von Plasma, das außerdem in kleinen Bläschen, die im Dunkelfeld als Ringe erscheinen, abgestoßen wird.

Diese Auflösung des Protoplasmas erfolgt nach vorheriger Quellung des Thrombozyten, wobei er von der Reizform über die Übergangsform zur untergehenden Ruheform übergeht. Übrig bleiben nur die Granula.

Für die Gerinnung mißt FONIO den Thrombozyten folgende Bedeutung bei: Das Protoplasma hat die Aufgabe, sich an thromboplastisch wirkenden Stellen, z.B. an verletzten Endothelien anzuheften und dient der Agglutination. Die Granula sind die Träger der Thrombokinase. Nach dem Zerfall des Protoplasmas haben sie zwei Wirkungen:

a) durch Abgabe der Thrombokinase leiten sie die Fibrinausscheidung ein
b) dienen sie als Haftkörper für das Fibrin und sind für die Retraktion verantwortlich.

1939 untersuchten WOLPERS, RUSKA und BRAUNSTEINER (5) die Thrombozyten im Elektronenmikroskop. Sie bestätigten die bisherigen Forschungen im Großen und Ganzen. Die Thrombozyten teilen sie ein in das Hyalomer, den randständigen, homogenen Plasmaanteil und das Granulomer, die zentralen, mehr oder weniger feinkörnigen Gebilde.

Diesen beiden Strukturelementen schreiben sie auf Grund ihrer Beobachtungen verschiedene Funktionen zu, worauf auch schon ARNETH (4) hingewiesen hatte. Durch chemische oder physikalische Einflüsse und bei Kontakt des Blutes mit blutfremdem Material, tritt ein Strukturwandel des Hyalomers ein. Es bekommt lange Fortsätze und wird sternförmig. Die zarte Grenzschicht des Plättchens wird lädiert. Unter Quellung nimmt es Blutplasma auf. So kommt es zu einer innigen Mischung des thrombokinasehaltigen Hyalomers mit dem Serum.

Dadurch werden die besten Bedingungen für die Thrombin-Aktivierung gegeben. Unter weiterer Quellung löst sich das Hyalomer schließlich auf. Das übrig gebliebene Granulomer dient als Haftkörper für den Aufbau des Fibringerüstes.

Unabhängig voneinander und ohne Kenntnis der Ergebnisse, machten im Dunkelfeld FONIO und SCHWENDENER, im Elektronenmikroskop WOLPERS, RUSKA und BRAUNSTEINER ähnliche Ergebnisse.

Nach diesen Beobachtungen im Elektronenmikroskop und Dunkelfeld, ist die Morphologie und das morphologische Verhalten der Thrombozyten geklärt.

Neuere Forschungen richten ihr Augenmerk einmal auf die biochemischen Einflüsse der Thrombozyten auf die Blutgerinnung, und die restlose Klärung der Retraktion.

2. Herkunft der Plättchen

Nachdem der Ort der Plättchenbildung lange Zeit im Dunkeln lag und so zu phantasievollen Spekulationen Anlaß gab, schließt man sich heute weitgehend der WRIGHTSCHEN Lehre (5) der Thrombozytenentstehung an.

Er fand 1906 als Ursprungsort die Megakaryocyten des Knochenmarks. Bei seinen Untersuchungen an Knochenmarks-Riesenzellen fand er Bilder, in denen von den Riesenzellen pseudopodienartige Fortsätze ausgingen, die oft durch Wandlücken in das Lumen von Knochenmarks-Capillaren hineinragten.

In diesen Pseudopodien fand er oft eine Felderung der Granulationen. Zwischen den Granulahäufchen schnürt sich das Protoplasma ab, und die Plättchenbildung ist fertig.

Nach WRIGHT wurden diese Beobachtungen später von OGATA, SEELIGER u.a. beschrieben.

3. Untergang der Plättchen

Man hat die Milz als das "Grab der Thrombozyten" bezeichnet, weil man bei Infektionen und nach Peptoninjektionen in den Pulpazellen phagocytierte Plättchen findet, ähnlich wie in den KUPFFERSCHEN Sternzellen der Leber (5) (BERNHARDT, SEELIGER, GORKE).

Da man in beiden Organen auch phagocytierte Erythrocyten und Leukocyten findet, gibt es keine Spezifität für den Plättchenuntergang. Nach HEILMEYER und BEGEMANN (5) ist es wahrscheinlich, daß die Plättchen in den langsam fließenden oder stagnierenden Blutseen der Leber und Milz einfach zerfallen.

4. Morphologie der Plättchen

Die im Blut kreisenden Thrombozyten sind normalerweise von runder bis ovaler Gestalt. Ihre Größe beträgt 2-3 µ. Durch physikalische, chemische Reize oder durch eine Veränderung der Gefäßintima kommt es zu einem Gestaltwandel der Plättchen. Es tritt eine deutliche Unterscheidung zweier Strukturelemente auf:

a) die sich zusammenballenden Granula, das Granulomer (WOLPERS, RUSKA, BRAUNSTEINER (4, 5))
b) das peripher gelegene, homogene Plasma, das Hyalomer.

Das Plasma sendet nun Pseudopodien aus, so daß Formen, die Seesternen, Polypen, Kaulquappen gleichen, entstehen. Diese Gebilde nennt FONIO (4) Reizformen. Der Zelleib hat eine Größe von 1-2 µ, während die Pseudopodien bis zu 8 µ und länger sein können. Nach FONIO (4) unterscheidet man zwei Arten von Pseudopodien:

1. die aktiven Pseudopodien, die mit einer klebrigen Oberfläche als Haftorgan an rauhen, sogenannten thromboplastisch wirkenden Flächen hängen bleiben; sie haben wichtige Funktionen bei der Agglutination.

Bei den aktiven Pseudopodien kennt man
a) die filiformen, durch Plasmaströmung und andere von außen auf sie wirkende Reize, beweglichen Pseudopodien,
b) die lanzettförmig starren Pseudopodien, über deren funktionelle Bedeutung sich FONIO (4) nicht ganz im Klaren ist.

2. die passiven Pseudopodien. Sie sind Degenerationsformen bzw. Auflösungserscheinungen der Thrombozyten (4), siehe Seite 11.

Einige Zeit nach dem erfolgten Reiz verkürzen sich die aktiven Pseudopodien wieder. Der Thrombozyt wandelt sich in die sogenannte Übergangsform, die als Rosetten, Kokarden, Medusen und Schmetterlingsformen beschrieben werden (4) um.

Nach dem verhältnismäßig kurzen Stadium der Übergangsform entsteht die sogenannte Ruheform, bei der die aktiven Pseudopodien nur noch als winzige, zipfelartige Plasmaausbuchtungen zu erkennen sind. Die Ruheform wird auch als Rückbildungs- oder Auflösungsform bezeichnet. Das Plasma beginnt zu quellen und sendet die sogenannten passiven Pseudopodien aus (siehe Seite 1o).

Es handelt sich um lange, schlauchförmige Ausstülpungen mit Doppelkonturierung. Es sind Degenerationserscheinungen im Sinne einer Abstoßung des Protoplasmas. Sie schnüren sich ab und tauchen im Serum unter. In gleicher Weise sind die Protoplasma-Ringe zu werten, die man in der Umgebung von Ruheformen findet. Es handelt sich um protoplasmahaltige Bläschen, die im Mikroskop als Ringe erscheinen. Unter weiterer Aufquellung und Abschnürung löst sich das Plasma dann vollkommen auf. Übrig bleibt nur das Granulomer.

Nach FONIO zerfällt der Thrombozyt nach dem Ausscheiden der ersten Fibrinnadeln, da das Plasma mit dem Agglutinieren und Festhaften offenbar seine Aufgabe erfüllt hat. Das übrig bleibende Granulomer dient nach WOLPERS als Haftkörper für das mizelläre Fibringerüst, das dadurch eine gerichtete Struktur erhält.

5. Funktion der Plättchen

Wie wichtig die Funktion der kleinen, unscheinbaren Thrombozyten für den Menschen ist, kann man daraus ersehen, daß Störungen und Fehler in dem komplizierten System der Biochemie und Physiologie der Plättchen zu schwersten, ja sogar tödlichen Krankheiten führen. Die wichtigsten Funktionen liegen

1. bei der Erhaltung der Gefäßintegrität
2. bei der Blutungsstillung
3. bei der Blutgerinnung.

Neben diesen drei Aufgaben haben die anderen Mechanismen untergeordnete Bedeutung.

Zu 1 (Erhaltung der Gefäßintegrität):

Fibrin und Thrombozyten-Proteine leisten, als doppelte Schutzschicht auf dem Endothel liegend, einen wesentlichen Beitrag für die normale Beschaffenheit, insbesondere die normale Durchlässigkeit der Gefäße.

Durch einen ständig intravasal ablaufenden, latenten Gerinnungsvorgang versorgen die Thrombozyten das Endothel mit einer Fibrin-Schutzschicht (18).

Außerdem konnte LÜSCHER ein Protein nachweisen, das aus den Thrombozyten an die Gefäßinnenwand abgegeben wird. Seine Wirkung ist an Calcium gebunden. LÜSCHER bezeichnete es als "Protein - S" (7).

Zu 2 (Blutungsstillung):

Im letzten Jahrzehnt wurde über Blutstillung viel gearbeitet. Dabei hat sich herausgestellt, daß die Aufgabe der Thrombozyten vom Gefäßlumen abhängig ist. Je größer ein Gefäß ist, desto mehr hängt die erfolgreiche Blutstillung von der Reaktion der Gefäßwand mit ihren elastischen und muskulären Bestandteilen ab (1o). Das Lumen wird durch Kontraktions- und Invaginationsvorgänge zum größten Teil verschlossen. Begünstigend wirken dabei das Absinken des arteriellen Blutdruckes, perivasale Hämatome, extravasale Plättchenthromben und intravasale Thrombozyten-Agglutination.

Bei den Capillaren wiederum spielen Gefäßwandreaktionen keine Rolle. Die Blutstillung erfolgt hauptsächlich durch Verklebung und gerinnselähnliche Fibrinlamellen (1o). Dazwischen liegt die Gruppe der kleinen Arterien, Arteriolen, Venolen, kleinen und mittleren Venen. Hier spielen die Plättchen durch ihre Adhaesion an dem verletzten Epithel, und die Agglutination oder Agglomeration, d.h. die Ausbildung eines

weißen Thrombus die entscheidende Rolle bei der Blutstillung (1o).

Dieser Vorgang läuft in drei Phasen ab. Nach der Verletzung des Gefäßendothels tritt eine klebrige Substanz aus, der sogenannte intracellulär cement (8). Daran bleiben die Thrombozyten hängen. In der 2.Phase entsteht aus der einschichtigen Plättchenanheftung an das Endothel ein lockerer Thrombozytenpfropf, der für Blut durchlässig ist. Für sein Entstehen ist das Klebrigwerden der Thrombozyten Voraussetzung. Diesen Vorgang erklärt man sich folgendermaßen:

Durch die Verletzung des Endothels wird Gewebskinase frei, die zur Bildung von Thrombin führt. Das wiederum löst die sogenannte viskose Metamorphose der Plättchen aus, d.h. die Fähigkeit zu agglutinieren, Pseudopodien zu bilden und Gerinnungsfaktoren auszuscheiden.

In der 3.Phase wird der Thrombus verdichtet. Er wird zu einer zähen, glasigen Masse, die für Blut undurchlässig ist, womit die Blutstillung erreicht ist. Diese Konsolidierung ist durch eine Retraktion der Thrombozyten zu erklären. In der Tat haben BETTEX und LÜSCHER (11) ein retraktiles Protein in den Plättchen gefunden, das die Eigenschaften des Muskelactomyosins hat.

Zu 3. (Blutgerinnung):

Auch bei der Blutgerinnung spielen die Plättchen in allen Phasen eine sehr wesentliche Rolle.

A) In der sogenannten V o r p h a s e der Gerinnung werden die Blut- und Gewebsthrombokinasen aktiviert. Für das System der Gewebsthrombokinasen liefern die Plättchen das Cothromboplastin (9). Es ähnelt dem Faktor VII, der bei Anwesenheit von Calcium die Einwirkung von Gewebskinase auf Prothrombin im Sinne der Thrombinbildung beschleunigt (9).

Für das System der Blutthrombokinase liefern die Thrombozyten den Plättchenfaktor 1 und 3; Faktor 3 ist der aus dem Plasma stammende, von den Plättchen absorbierte Gerinnungsfaktor V. Er ist in den Granula lokalisiert (8).
Faktor 3 ist der wichtigste Plättchenfaktor, da er eine zentrale Stellung in der Bildung der aktiven Blutthrombokinase einnimmt. Er ist ein Lipoprotein, das nach JOHNSON, SCHULZ und HIEPLER vorwiegend in den Granula lokalisiert ist. Zum anderen ist der Prothrombinverbrauch eine Funktion des Plättchenfaktors 3.

a) er wandelt Prothrombin in Faktor VII um. Faktor VII kann in der Leber bei Anwesenheit von Calcium und Faktor V, der dem Plättchenfaktor 1 identisch ist (siehe oben) wieder in Prothrombin umgewandelt werden;

b) er wandelt Prothrombin in Faktor IX um. Faktor VII und IX sind Kinasefaktoren, so dass ihre Konzentration im Blut eine Funktion des Plättchenfaktors 3 ist;

c) er spielt eine wichtige Rolle bei der Umwandlung von Prothrombin in Thrombin, und damit in der 1.Phase der Blutgerinnung.

B) Die Z w e i t e P h a s e ist die Bildung des Fibrin aus Fibrinogen unter Thrombinwirkung. Auch für diesen Teil der Gerinnung liefern die Thrombozyten ihren Beitrag, indem sie den Plättchenfaktor 2 und einen Fibrin stabilisierenden Faktor liefern und als Kondensationskern dem Aufbau des Fibringerüstes dienen.
Faktor 2 der Thrombozyten gehört zu den fibrinoplastischen Substanzen (9), die die Fibrinogen-Fibrin-Umwandlung unter Thrombinwirkung beschleunigen.
Der Fibrin stabilisierende Faktor enthält SH-Gruppen, die für die dreidimensionale Verknüpfung des Fibrin von Bedeutung sind (3, 9, 1o).
Nach elektronenoptischen Untersuchungen von WOLPERS und RUSKA legen sich die ersten Fibrinmicellen an das Plättchengranulomer an und dienen damit als Kondensationskern für den Aufbau des Fibringerüstes (5, 6).

C) Die D r i t t e P h a s e der Blutgerinnung, die der Retraktion, ist bis heute noch nicht geklärt. Sicher ist, daß nur bei Anwesenheit von Thrombozyten eine Retraktion stattfindet.
FONIO (4) beschrieb die Abgabe von Bläschen aus den Thrombozyten. Dadurch werden die Plättchen kleiner, rücken zusammen und üben damit einen Zug auf das Fibrin aus.
Nach WOLPERS (4), BAJLEY, ARTBURG und RUDALL (5) soll sich das Fibrin unter Zusammenfaltung verkürzen.
GLANZMANN (4, 5) nimmt ein Ferment, das Retraktozym an, das, aus den Plättchen stammend, die Retraktion bedingt.
LÜSCHER (8) macht für die Retraktion einen Eiweißfaktor aus den Thrombozyten verantwortlich. Es handelt sich hier um ein retraktiles Protein mit den Eigenschaften des Muskelactomyosins, das LÜSCHER in den Thrombozyten isolieren konnte.
Endlich nimmt KÖPPEL (6) an, daß die Retraktion aus einem Zusammenspiel thrombozytogener und plasmatischer Faktoren resultiert. Er teilt die Substrate in provozierende, prädisponierende und limitierende Faktoren ein.
Wenn auch der Mechanismus der Retraktion noch nicht geklärt ist, so ist dennoch die Wirkung der Thrombozyten auf sie sicher. Nach diesen drei wichtigsten Funktionen der Plättchen treten die anderen Effekte in den Hintergrund. Der Plättchenfaktor 4 ist eine Heparin inaktivierende Substanz, die die Thrombozyten gegen geringe Heparin Konzentrationen unempfindlich macht (8). In den Plättchen wurden auch gerinnungshemmende Stoffe nachgewiesen. Diese Funktion ist hauptsächlich an die Lipoide gebunden. Zum anderen scheinen die Thrombozyten ein Speicherorgan für Adrenalin, Serotonin und Histamin zu sein. Sie nehmen diese vasoaktiven Stoffe aus dem Plasma auf (5-8).
In den Plättchenkörpern konnten ferner Antikörperabsorption nachgewiesen werden (5). Eine wichtige Funktion scheinen die Thrombozyten auch beim Infektionsgeschehen zu haben.
Man hat die Vorstellung, daß sie als Bakterienfänger fungieren. Jedenfalls tritt mit einem Infekt eine Verminderung der Thrombozyten im peripheren Blut auf. Gleichzeitig findet man sie gehäuft in Milz und Leber, wo die inaktivierten Bakterien durch das RES vernichtet werden sollen (5).
Aufgrund dieser vielfältigen Funktionen wird die dritte Zelle zu einem lebenswichtigen Teil des Organsystems "Blut".

III. Untersuchungen

1. Methode

Bei der Supravitalfärbung werden nach der üblichen Art der Blutentnahme für die Blutsenkungsreaktion 1,6 ml Venenblut mit 0,4 ml 3,8 %iger Natrium-Citratlösung vermischt. Sofort nach der Entnahme, maximal nach etwa 30 Minuten, werden die 2 ml Citratblut einem mit 0,4 ml einer 0,5 %igen Toluidinlösung beschicktem Reagenzglas zugesetzt.

Durch vorsichtiges Kippen und Drehen des Reagenzröhrchens werden beide Medien gut durchmischt. Das Gemisch wird nun nach SCHMID (17) für eine Stunde bei 25° C in ein Wasserbad gestellt. Nach Ablauf dieser Zeit verstärkt sich die Farbstoffeinlagerung des Toluidinblau nicht mehr. Damit bleibt die durch den Farbstoff im polarisierten Licht hervorgerufene Doppelbrechung gleich. Andererseits ist innerhalb der ersten Stunde bei sorgfältiger Ausstreichtechnik ein Quetschen der Zellen vermeidbar (17).

Bei einer Temperatur von 25° C wird die Autolyse der Zellen so weit hinausgeschoben, daß das Maximum der Farbstoffeinlagerung erreicht wird, und die Zellen der mechanischen Belastung des Ausstreichens noch genügend gewachsen sind (17). Anschließend wird ein kleiner Tropfen des Gemisches auf einen gut gereinigten Objektträger aufgebracht, und, ohne die Zellen zu quetschen, ein möglichst dünner Ausstrich angefertigt. Bei einem dicken Ausstrich sind durch die dichte Lagerung der anderen Blutzellen die relativ kleinen Thrombozyten sehr schwer zu erkennen.

2. Darstellung der Thrombozyten

Die gewonnenen Ausstriche des mit Toluidinblau gefärbten Blutes betrachten wir im Polarisationsmikroskop. Als Objektiv verwenden wir eine Ölimmersion Fl-Öl 95/133 (LEITZ). Als Lichtquelle dient eine 6 V Lampe.

Im Hellfeld, das heisst im weißen Licht, erscheinen die Thrombozyten in den üblichen Formen, meist rund oder oval, oft seesternartig, mit feinen Plasmaausläufern. Das Plasma ist hellblau gefärbt und dicht übersät von dunkler gefärbten Granula verschiedener Größe.

Unter gekreuzten Polars, das heisst mit in den Strahlengang eingeschobenem Polarisator und Analysator, erscheinen die Thrombozyten als dunkelgraue Schatten von obengenannten Formen. Bei einiger Übung kann man sie auch dann gut erkennen, wenn sie zwischen dicht gelagerten, anderen Blutzellen liegen. Sind sie doppelbrechend, so erscheinen in ihnen, bei vorsichtigem Spiel mit der Mikrometerschraube, weiße, helleuchtende Punkte. Je nach Größe der Strukturen und Stärke der Doppelbrechung können sie entweder gerade noch wahrgenommen werden, oder sie fallen einem sofort ins Auge.

Bei Untersuchungen unter gekreuzten Polars zur Beurteilung von Thrombozyten, ist peinlichst darauf zu achten, daß

1. die Lichtquelle maximal zentriert ist, und
2. das Mikroskop keine Verschmutzungen aufweist.

Ist die Lichtquelle nicht bestmöglichst eingestellt, so reicht die Helligkeit nicht aus, um die Thrombozyten darzustellen. Bei verunreinigtem Mikroskop werden Schmutzteile sehr leicht als nicht doppelbrechende Thrombozyten gewertet.

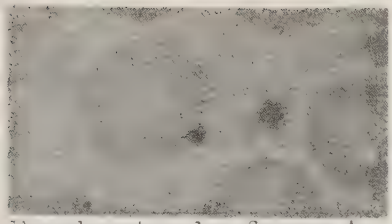
3. Einteilung der Thrombozyten nach ihrer Doppelbrechung, das heisst ihrem Gehalt an Lysosomen

Bei unseren Untersuchungen wurden die Thrombozyten unter gekreuzten Polars nach dem Ausmaß ihrer Doppelbrechung beurteilt. Dabei stellte sich heraus, daß ein großer Teil keine Doppelbrechung aufweist. Die anderen Zellen waren in ihrer Doppelbrechung unterschiedlich. Auf Grund dieser Beobachtungen teilten wir die Thrombozyten in folgende Gruppen ein:

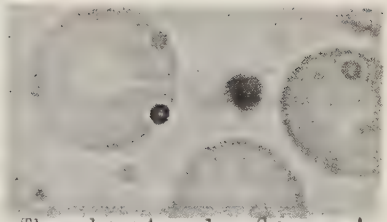
Gruppe A: Thrombozyten, die keine doppelbrechenden Substanzen enthalten. Siehe Seite 19.

Gruppe B: Doppelbrechende Granula, die als kleine, lichtschwache Pünktchen eben erst erkennbar sind. Die Zellen sind dicht mit ihnen übersät. Siehe Seite 19.

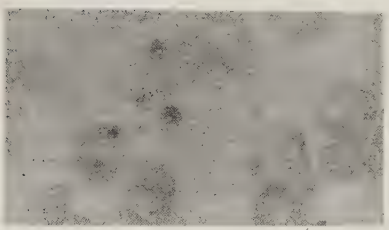
Gruppe C: Doppelbrechende Granula von der Größe der im Hellfeld sichtbaren Thrombozyten-Granula. Sie sind lichtstark, teils weiß, teils rotgelb gefärbt, meist in der Einzahl. Siehe Seite 19.



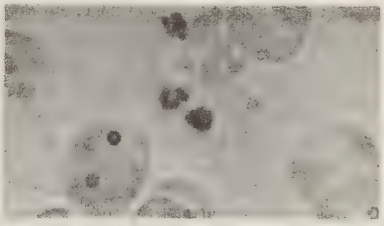
Thrombozyten der Gruppe A
keine Lysosomen enthaltend
Polarisiertes Licht



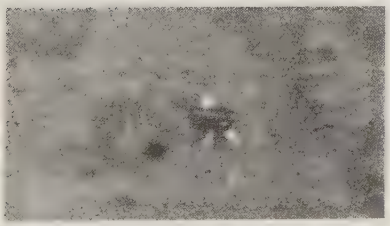
Thrombozyten der Gruppe A
keine Lysosomen enthaltend
Hellfeld



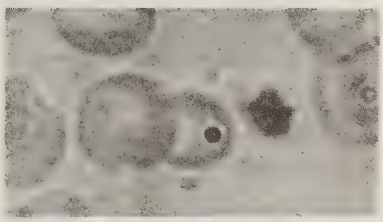
Thrombozyten der Gruppe B
mit leicht doppelbrechenden
Lysosomen
Polarisiertes Licht



Thrombozyten der Gruppe B
mit leicht doppelbrechen-
den Lysosomen
Hellfeld



Thrombozyten der Gruppe C
mit stark doppelbrechenden
Lysosomen
Polarisiertes Licht



Thrombozyten der Gruppe C
mit stark doppelbrechen-
den Lysosomen
Hellfeld

4. Voruntersuchung zur Bestimmung der Fehlerquellen

Vor den einzelnen Untersuchungen wurde die Methode auf die Zuverlässigkeit und Konstantheit der werte überprüft. Beim Anfertigen und Auszählen der Präparate können wesentliche Fehler auftreten:

A) Bei der Benutzung des Mikroskopes
B) Beim Auszählen der Thrombozyten
C) Beim Ausstreichen der Präparate

Zu A): Zur Beurteilung der Thrombozyten gehört ein sehr sorgfältig gereinigtes Mikroskop. Da unter gekreuzten Polars die Thrombozyten grau aussehen, sind Schmutzteile, die oft die Form und Größe von Thrombozyten besitzen, sehr leicht mit nicht doppelbrechenden Blutplättchen zu verwechseln. Gelingt es nicht, die letzten Schmutzteile zu beseitigen, so muß man die Bewegung der fraglichen Teilchen zu den Erythrozyten beobachten, die sich durch ein leichtes Spiel mit der Mikrometerschraube ergibt. Ist die Bewegung mit der der Erythrozyten kongruent, so handelt es sich um Thrombozyten. Wandern sie entgegengesetzt, so sind es Verunreinigungen.

Zu B): Bei der Einordnung der Doppelbrechung in die obengenannten Grade A, B, C treten weitere Fehlerquellen auf. Sämtliche Präparate wurden von ein und derselben Person differenziert, wodurch der Unsicherheitsfaktor soweit wie möglich reduziert wird.

Zu C): Es lassen sich, auch bei sorgfältiger Ausstreichtechnik, gewisse Abweichungen zwischen den einzelnen Ausstrichen nicht vermeiden.

Um die Streuung der Ausstreichtechnik und der Auszählung genau zu untersuchen, machten wir folgende Untersuchung:

Von einer Ratte wurde in der üblichen Weise Blut entnommen und gefärbt, davon 5 Ausstriche angefertigt, und jeder Ausstrich fünfmal differenziert. Es ergaben sich folgende Werte:

	Ausstriche														
	1			2			3			4			5		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
1.	128	361	11	114	373	13	145	347	8	144	346	1o	14o	343	17
2.	135	353	12	131	36o	9	148	348	4	124	36o	16	13o	361	9
3.	136	358	6	138	346	16	131	363	6	148	34o	12	131	352	17
4.	134	355	11	128	362	1o	133	355	12	125	363	12	142	345	13
5.	135	352	13	132	358	1o	132	359	9	132	357	11	139	347	14

Tabelle 2: Präparat Ratte.
Differenzierung von fünf Ausstrichen mit je fünf Auszählungen.

Die Ergebnisse wurden nach der Varianzanalyse Modell:

"Zweiweg-Klassifikation, hierarchische Struktur ohne Wiederholung"

ausgewertet. [1]

Der sich anschließende T-Test (5% Irrtumswahrscheinlichkeit) ergab signifikante Unterschiede der Varianzen zwischen den Ausstrichen und zwischen den Auszählungen bei Gruppe A und Gruppe C. In Gruppe B waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar.

[1] Die Aufstellung des Rechenganges und die Auswertung der Ergebnisse verdanke ich Herrn SEIBERT, Mathematiker an der Medizischen Universitätsklinik, Tübingen.

Als Literatur diente: BENNET, CARL A. und NORMAN L.FRANKLIN, Statistical Analysis in Chemistry and the Chemical Industry WILLY and Sons, LVY and London 1963

Weiter zeigte sich, daß die Varianz innerhalb eines Ausstriches geringer ist, als zwischen den verschiedenen Ausstrichen. Damit entstehen beim Ausstreichen größere "Fehler", das heisst Variationen, als beim Auszählen.

5. Untersuchungen am Tier

Nach diesen Vorversuchen bestimmten wir den Lysosomengehalt an verschiedenen Tieren (Maus, Ratte, Hase, Schaf, Rind und Schwein), an gesunden und kranken Menschen.

Im Einzelnen wurden pro Präparat je 500 Thrombozyten ausgezählt und nach der Stärke ihrer Doppelbrechung differenziert.

A) Untersuchungen am Nagetier

Von der Klasse der Nager untersuchten wir je zehn Mäuse, Ratten, Hasen.

a) Maus

Nach dem Versuch, Blut vom lebenden Tier mittels Punktion der Schwanzvene und des Herzens, der nicht genügend Material ergab, wurden die Tiere nach leichter Chloroformnarkose dekapitiert. Das aufgefangene Blut wurde in der üblichen Weise mit Natrium-Citrat vermischt, gefärbt und ausgestrichen.

Die Plättchen der Maus sind sehr klein. Daher sind besonders die nicht doppelbrechenden Thrombozyten schwer zu sehen. Im Einzelnen ergaben sich folgende Werte:

	A	B	C
1.	143	344	13
2.	148	328	24
3.	162	332	16
4.	163	319	18
5.	176	314	1o
6.	167	317	16
7.	187	3o3	1o
8.	145	344	11
9.	156	328	16
1o.	185	29o	15

$\bar{X}_A = 162,3 \approx 162$

$\bar{X}_B = 321,9 \approx 322$

$\bar{X}_C = 15,8 \approx 16$

Tabelle 3: Verteilung der Lysosomen in den Thrombozyten der Maus.
Der Mittelwert für Gruppe A beträgt: $\bar{X}_A \approx 162$
Der Mittelwert für Gruppe B beträgt: $\bar{X}_B \approx 322$
Der Mittelwert für Gruppe C beträgt: $\bar{X}_C \approx 16$

Daraus ergibt sich, daß bei der Maus
32,6 % der Thrombozyten nicht doppelbrechen
64,2 % der Thrombozyten leicht doppelbrechen
3,2 % der Thrombozyten stärker doppelbrechen.

b) Ratte

Von der Ratte wurde, wie bei der Maus, durch Dekapitation das Blut gewonnen. Auch hier sind die Thrombozyten sehr klein und daher schwer zu differenzieren. Es ergaben sich folgende Werte:

	A	B	C
1.	149	341	1o
2.	15o	344	6
3.	135	354	11
4.	143	343	14
5.	127	361	12
6.	164	318	18
7.	143	345	12
8.	137	349	14
9.	142	345	13
1o.	139	344	17

$X_A = 142,9 \approx 143$

$X_B = 344,4 \approx 344$

$X_C = 12,7 \approx 13$

Tabelle 4: Verteilung der Lysosomen in den Thrombozyten der Ratte.

Der Mittelwert für Gruppe A beträgt: $X_A \approx 143$

Der Mittelwert für Gruppe B beträgt: $X_B \approx 344$

Der Mittelwert für Gruppe C beträgt: $X_C \approx 13$

Bei der Ratte enthalten

28,6 % der Thrombozyten keine doppelbrechenden Granula

68,8 % der Thrombozyten doppelbrechende Granula der Gruppe B

2,6 % der Thrombozyten doppelbrechende Granula der Gruppe C

c) Hase

Beim Hasen wurde das Blut aus den Ohrvenen entnommen. Die Thrombozyten sind etwas größer und damit besser zu sehen, als bei den oben beschriebenen Tieren.

	A	B	C	
1.	59	279	162	
2.	52	326	122	
3.	73	348	79	
4.	62	361	77	
5.	65	37o	65	$X_A = 59,4 \approx 59$
6.	5o	366	84	
7.	51	375	74	$X_B = 347,2 \approx 347$
8.	64	348	88	
9.	67	344	89	$X_C = 93,4 \approx 93$
1o.	51	355	94	

Tabelle 5: Verteilung der Lysosomen in den Thrombozyten des Hasen.

Der Mittelwert für Gruppe A beträgt: $X_A = 59$
Der Mittelwert für Gruppe B beträgt: $X_B = 347$
Der Mittelwert für Gruppe C beträgt: $X_C = 93$

Beim Hasen enthalten

11,8 % der Thrombozyten keine Lysosomen

69,6 % der Thrombozyten Lysosomen mit schwächerer Doppelbrechung

18,6 % der Thrombozyten Lysosomen mit stärkerer Doppelbrechung

d) Ergebnisse

Gegenüberstellung der an den Nagern gewonnenen Ergebnisse.

Zusammenstellung der Mittelwerte

	A	B	C
Maus	162	322	16
Ratte	143	344	13
Hase	59	347	93

Tabelle 6: Vergleich der Mittelwerte von Maus, Ratte und Hase.

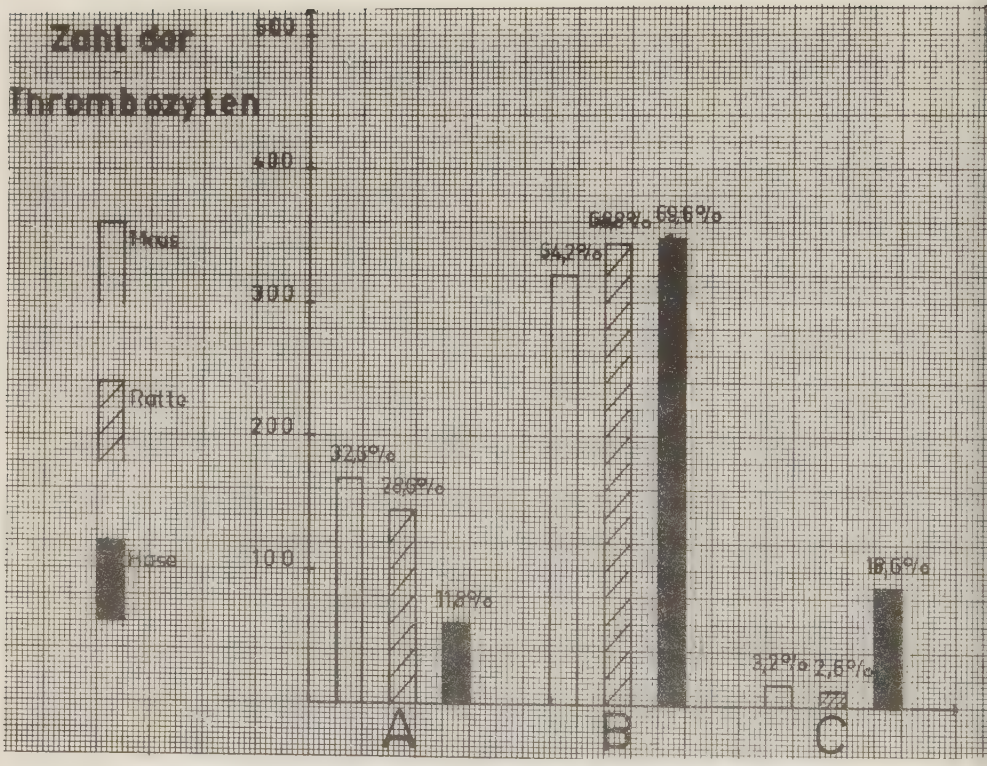


Abbildung 1: Graphische Darstellung der an Maus, Ratte und Hase gewonnenen Werte der Lysosomenverteilung in den Thrombozyten.

Bei den Nagern weist ein großer Teil der Thrombozyten keine Doppelbrechung auf. Die Werte liegen zwischen 11,8 % und 32,6 %, das sind 59 - 162 Zellen pro 500 ausdifferenzierten Thrombozyten.

In der Gruppe B, den Plättchen mit leichter Doppelbrechung, liegen die Werte zwischen 64,2 % und 69,6 %. Bezogen auf 500 Zellen sind es zwischen 322 und 347.

In der Gruppe C enthalten 2,6 % - 18,6 % der Thrombozyten stärkeren Doppelbrechungsgrades. Das sind 13 - 93 Thrombozyten.

B) Untersuchungen an Paarzehern

Aus der Klasse der Paarzeher untersuchten wir je zehn Rinder, Schweine und Schafe.

a) Rind

Das Blut wurde vom frisch geschlachteten Tier aufgefangen und in der üblichen Weise präpariert. Rinder enthalten verhältnismäßig wenig Thrombozyten, so daß die Auszählung relativ viel Zeit in Anspruch nahm. Die Plättchen entsprechen in ihrer Größe etwa den menschlichen, und sind wie diese meist rund bis oval.

Die Doppelbrechung ist im Verhältnis zu den anderen Tieren und dem Menschen stark. Häufig findet man die zur Gruppe C zu rechnenden, stark doppelbrechenden Lysosomen in der Mehrzahl. Oft liegen sie nebeneinander an der Plättchenperipherie aufgereiht.

	A	B	C	
1.	157	256	87	
2.	13o	25o	12o	
3.	9o	33o	8o	
4.	63	33o	1o7	
5.	72	338	9o	X_A = 99,7 ≈ 1oo
6.	9o	338	77	
7.	82	352	66	X_B = 3o9,8 ≈ 31o
8.	84	319	97	
9.	82	333	85	X_C = 9o,5 ≈ 91
1o.	147	257	96	

Tabelle 7: Verteilung der Lysosomen in den Thrombozyten des Rindes.

Der Mittelwert für Gruppe A beträgt: $X_A \approx 100$
Der Mittelwert für Gruppe B beträgt: $X_B \approx 310$
Der Mittelwert für Gruppe C beträgt: $X_C \approx 191$

Daraus ergibt sich, daß von den Rindern

20 % der Thrombozyten keine Doppelbrechung enthalten

62 % der Thrombozyten leicht doppelbrechend sind

18 % der Thrombozyten stärker doppelbrechend sind.

b) Schwein

Das Blut wurde vom frisch geschlachteten Tier aufgefangen und in gewohnter Weise behandelt. In Größe und Form ähneln die Thrombozyten denen der Menschen und Rinder.

Die Zahl der Plättchen ist groß. Der Lysosomengehalt in den einzelnen Zellen ist von allen untersuchten Ausstrichen am größten.

	A	B	C	
1.	12	434	54	
2.	19	421	60	
3.	9	436	55	
4.	15	449	36	
5.	13	465	24	$X_A = 14,7 \approx 15$
6.	12	414	72	
7.	20	441	39	$X_B = 440,7 \approx 441$
8.	13	451	36	
9.	18	452	30	$X_C = 44,6 \approx 45$
10.	16	444	40	

Tabelle 8: Verteilung der Lysosomen in den Thrombozyten des Schweines

Der Mittelwert für Gruppe A beträgt: $X_A \approx 15$
Der Mittelwert für Gruppe B beträgt: $X_B \approx 441$
Der Mittelwert für Gruppe C beträgt: $X_C \approx 45$

Von den Thrombozyten der Schweine enthalten

3 % keine doppelbrechenden Substanzen
88 % doppelbrechende Substanzen der Gruppe B
9 % doppelbrechende Substanzen der Gruppe C

c) Schaf

Das Blut wurde aus der Halsvene des Schafes entnommen. Das in Frage kommende Gebiet des Venenverlaufs wurde vorher gut geschoren. Die Plättchen sind sehr klein und schwer zu differenzieren.

	A	B	C	
1.	44	414	42	
2.	46	421	33	
3.	5o	4o1	49	
4.	45	415	4o	
5.	39	413	48	$X_A = 43,4 \approx 43$
6.	49	4o7	44	
7.	48	4o6	46	$X_B = 414,5 \approx 415$
8.	34	422	44	
9.	43	416	41	$X_C = 42,1 \approx 42$
1o.	36	43o	34	

Tabelle 9: Verteilung der Lysosomen in den Thrombozyten des Schafes.

Der Mittelwert für Gruppe A beträgt: $X_A \approx 43$
Der Mittelwert für Gruppe B beträgt: $X_B \approx 415$
Der Mittelwert für Gruppe C beträgt: $X_C \approx 42$

Daraus ergibt sich, daß beim Schaf
8,6 % der Thrombozyten nicht doppelbrechen
83,o % der Thrombozyten leicht doppelbrechen
8,4 % der Thrombozyten stärker doppelbrechen.

d) Ergebnisse

Gegenüberstellung der an Paarzehern gewonnenen Werte.
Zusammenstellung der Mittelwerte:

	A	B	C
Rind	1oo	31o	91
Schwein	15	441	45
Schaf	43	415	42

Tabelle 1o: Zusammenstellung der Mittelwerte von Rind, Schwein und Schaf.

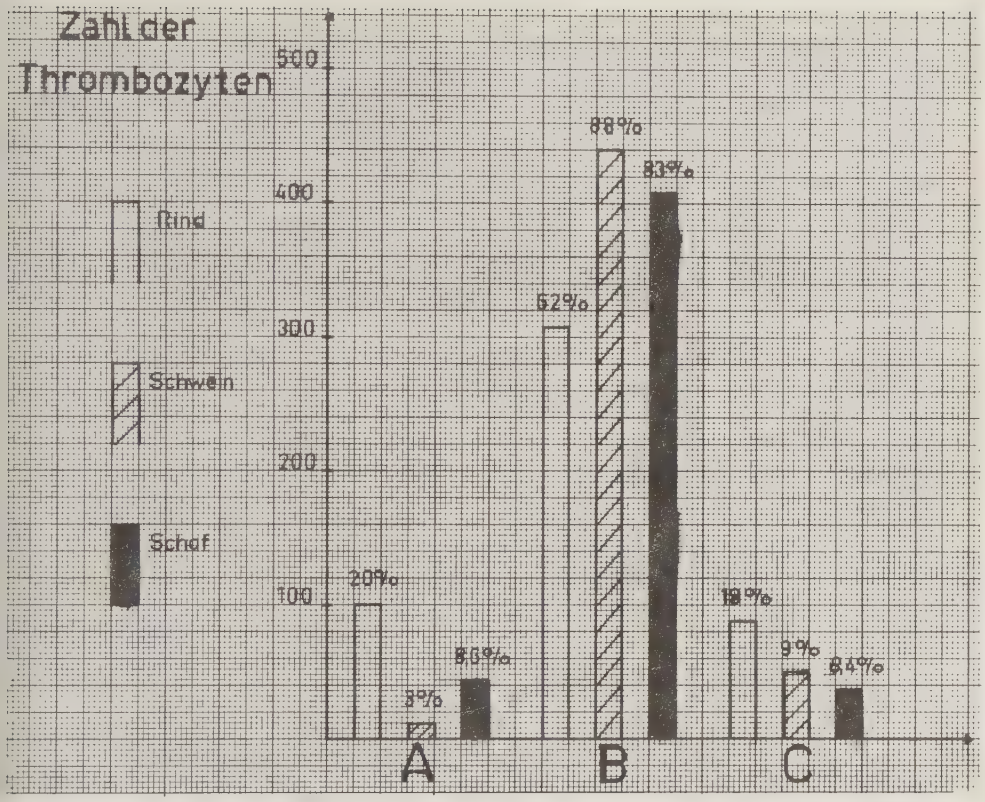


Abbildung 2: Graphische Darstellung der an Rind, Schwein und Schaf gewonnenen Werte der Lysosomenverteilung in den Thrombozyten.

Bei den Paarzehern schwanken die Werte der nicht doppelbrechenden Thrombozyten der Gruppe A zwischen 3 % und 2o %, oder zwischen 15 und 1oo Zellen im Mittel.

62 % - 88 % ist die Schwankungsbreite bei Gruppe B. Von 5oo Zellen enthalten somit zwischen 31o und 441 Thrombozyten Lysosomen mit leichter Doppelbrechung.

Die Gruppe C mit den stärker doppelbrechenden Lysosomen variiert zwischen 8,4 % und 18 %, das sind im Mittel 42-91 Zellen.

6. Untersuchungen am Menschen

A) Untersuchungen am Gesunden

Nach diesen Tierversuchen wurden die Lysosomen in menschlichen Thrombozyten untersucht. Zuerst stand die Frage zur Diskussion, ob die Stärke der Doppelbrechung in irgendeiner Beziehung zum Tagesablauf steht. Danach wurden doppelbrechende Substanzen von Gesunden und Kranken untersucht.

a) Abhängigkeit der Lysosomen vom Tagesablauf

Um beurteilen zu können, ob die Stärke der Doppelbrechung irgendwie mit dem Aktivitätszustand des Körpers während des Tages im Zusammenhang steht, wurden von fünf Versuchspersonen drei Blutentnahmen gemacht:

gegen 8 Uhr Nüchternwert; nach sechs Stunden
gegen 14 Uhr eine weitere Blutentnahme, und abends
gegen 2o Uhr die dritte.

Es ergaben sich folgende Werte:

	VP I			VP II			VP III			VP IV			VP V		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
8^{00}	99	399	2	7o	419	1o	83	414	3	11o	387	3	118	381	1
14^{00}	212	287	1	126	372	2	168	329	4	117	38o	3	76	42o	4
$2o^{00}$	149	35o	o	97	4oo	3	91	4o4	5	115	381	4	96	4o1	3

Tabelle 11: Verhalten der Lysosomen während des Tagesablaufes. VP I, II und III haben vor 14^{00} eine Mahlzeit zu sich genommen. VP IV und VP V dagegen nicht.

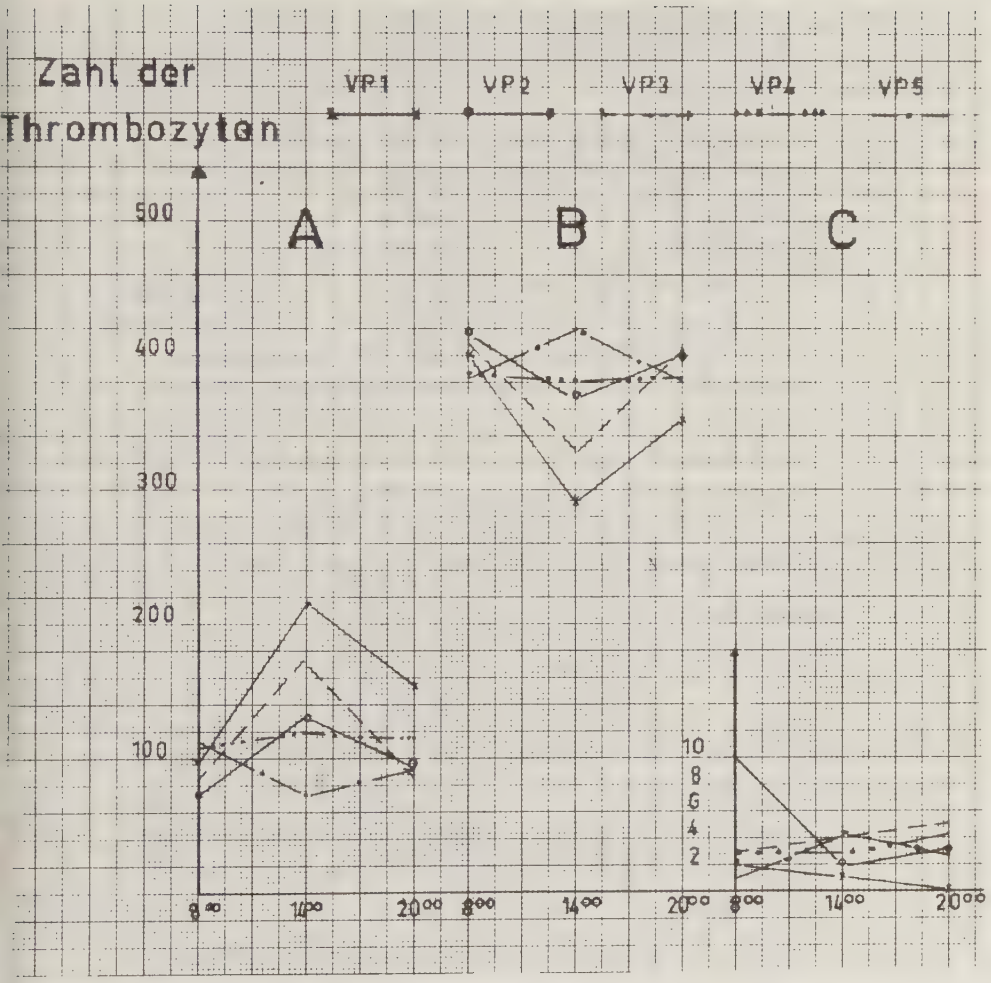


Abbildung 3: Graphische Darstellung der Lysosomenschwankungen während des Tages.

Ergebnisse des Tagesprofils

Gruppe A

Um 8^{00} liegen alle Werte relativ dicht zusammen. Die Anzahl der Plättchen, die keine Lysosomen enthalten, liegen zwischen 7o und 118. Die Streuung beträgt 48.

Um 14^{00} ist die Streuung wesentlich größer. Der niedrigste Wert liegt bei 76, der höchste bei 212. Die Streuung ist 136. Dabei weisen die Versuchspersonen I - III einen Anstieg der nicht lysosomentragenden Thrombozyten auf. Bei VP IV ist der Anstieg sehr gering; bei VP V sinkt die Zahl.

Bei VP I	ist der Anstieg der nicht doppelbrechenden Plättchen	113 ≈ 8o %
Bei VP II	ist der Anstieg der nicht doppelbrechenden Plättchen	56 ≈ 39 %
Bei VP III	ist der Anstieg der nicht doppelbrechenden Plättchen	85 ≈ 6o %
Bei VP IV	ist der Anstieg der nicht doppelbrechenden Plättchen	7 ≈ 5 %
Bei VP V	ist der Abfall der nicht doppelbrechenden Plättchen	42 ≈ 3o %

Um $2o^{00}$ ist die Streuung wieder geringer; die Werte liegen zwischen 91 und 149. Die Streuung beträgt 58. Die Werte aller Versuchspersonen nähern sich den um 8^{00} gewonnenen Werten.

Bei VP I - III	sinkt die Zahl der nicht doppelbrechenden Thrombozyten,
Bei VP IV	sinkt die Zahl der nicht doppelbrechenden Thrombozyten minimal,
Bei VP V	steigt die Zahl der nicht doppelbrechenden Thrombozyten.

Bei VP I ist der Abfall der nicht doppelbrechenden Plättchen gegen 14^{oo} 63 ≈ 52 %

Bei VP II ist der Abfall der nicht doppelbrechenden Plättchen gegen 14^{oo} 29 ≈ 24 %

Bei VP III ist der Abfall der nicht doppelbrechenden Plättchen gegen 14^{oo} 77 ≈ 64 %

Bei VP IV ist der Abfall der nicht doppelbrechenden Plättchen gegen 14^{oo} 2 ≈ 1,7 %

Bei VP V ist der Anstieg der nicht doppelbrechenden Plättchen gegen 14^{oo} 2o ≈ 17 %

Gruppe B

Um 8^{oo} liegen alle Werte ziemlich dicht zusammen. Die Anzahl der lysosomentragenden Thrombozyten liegt zwischen 381 und 419. Die Streuung beträgt 38.

Um 14^{oo} ist die Differenz größer. Die Werte liegen zwischen 287 und 42o. Die Streuung ist 133.
Bei den VP I - III nimmt die Anzahl der Thrombozyten mit Doppelbrechung ab.
Bei Versuchsperson IV ist die Abnahme minimal.
Bei VP V nimmt die Doppelbrechung zu.

Bei VP I beträgt der Abfall der doppelbrechenden Thrombozyten 112 ≈ 84 %

Bei VP II beträgt der Abfall der doppelbrechenden Thrombozyten 47 ≈ 35 %

Bei VP III beträgt der Abfall der doppelbrechenden Thrombozyten 85 ≈ 64 %

Bei VP IV beträgt der Abfall der doppelbrechenden Thrombozyten 7 ≈ 5,3 %

Bei VP V beträgt der Anstieg der doppelbrechenden Thrombozyten 39 ≈ 29 %

Um 20^{00} ist die Streuung wieder geringer. Die Werte liegen zwischen 404 und 350. Die Streuung beträgt 54. Die Werte aller Versuchspersonen nähern sich den um 8^{00} gewonnenen. Bei VP I - III steigt die Anzahl der doppelbrechenden Thrombozyten wieder an. Bei VP IV ist der Anstieg minimal. Bei VP V sinkt die Zahl.

Bei VP I	beträgt der Anstieg der doppelbrechenden Plättchen gegen die Werte von 14^{00}	63 ≈ 47 %
Bei VP II	beträgt der Anstieg der doppelbrechenden Plättchen gegen die Werte von 14^{00}	28 ≈ 21 %
Bei VP III	beträgt der Anstieg der doppelbrechenden Plättchen gegen die Werte von 14^{00}	75 ≈ 57 %
Bei VP IV	beträgt der Anstieg der doppelbrechenden Plättchen gegen die Werte von 14^{00}	1 ≈ 0,8 %
Bei VP V	beträgt der Abfall der doppelbrechenden Plättchen gegen die Werte von 14^{00}	19 ≈ 14 %

Gruppe C

Um 8^{00} liegen die Werte der Versuchspersonen I, III -V relativ dicht zusammen. VP II liegt mit 10 Thrombozyten der stark doppelbrechenden Lysosomen weit über den anderen Werten dieser Gruppe, die sich zwischen 0 und 3 bewegen.

Um 14^{00} ist die Streuung geringer. Die Werte bewegen sich zwischen 1 und 4. Bei zwei Versuchspersonen sinkt der Anteil an doppelbrechenden Plättchen, bei einer Versuchsperson bleibt er gleich, bei zwei Versuchspersonen steigt er.

Bei VP I sinken die stark doppelbrechenden Thrombozyten um 1 ≈ 1o %

Bei VP II sinken die stark doppelbrechenden Thrombozyten um 8 ≈ 8o %

Bei VP III steigen die stark doppelbrechenden Thrombozyten um 1 ≈ 1o %

Bei VP IV bleiben die stark doppelbrechenden Thrombozyten gleich 0 %

Bei VP V steigen die stark doppelbrechenden Thrombozyten um 3 ≈ 3o %

Um $2o^{oo}$ ist die Streuung gegenüber 14^{oo} größer, aber geringer als um 8^{oo}. Die Werte liegen zwischen o und 5. Bei drei Versuchspersonen trat im Vergleich zu 14^{oo} eine Zunahme der Doppelbrechung auf, bei zwei Versuchspersonen eine Abnahme.

Bei VP I sinken die stark doppelbrechenden Thrombozyten gegen 14^{oo} um 1 ≈ 1o %

Bei VP II steigen die stark doppelbrechenden Thrombozyten gegen 14^{oo} um 1 ≈ 1o %

Bei VP III steigen die stark doppelbrechenden Thrombozyten gegen 14^{oo} um 1 ≈ 1o %

Bei VP IV steigen die stark doppelbrechenden Thrombozyten gegen 14^{oo} um 1 ≈ 1o %

Bei VP V sinken die stark doppelbrechenden Thrombozyten gegen 14^{oo} um 1 ≈ 1o %

Bei VP I nimmt die Doppelbrechung von 8^{oo} - $2o^{oo}$ kontinuierlich um 2o % ab,

Bei VP III nimmt die Doppelbrechung von 8^{oo} - $2o^{oo}$ kontinuierlich um 2o % zu.

Zwischen der Gruppe A, also der Gruppe, die keine Lysosomen enthält, und der leicht doppelbrechenden Gruppe B besteht insofern ein enger Zusammenhang, als der Verlauf der beiden Gruppen konform geht.

Nimmt bei Gruppe A die Zahl der nicht doppelbrechenden Plättchen ab, so nimmt die Zahl der Thrombozyten, die Lysosomen enthalten, in etwa gleichem Prozentsatz in Gruppe B zu und umgekehrt.

Die Differenzen im Prozentgehalt der Zu- beziehungsweise Abnahme liegen zwischen o,3 % und 7 %, mit einem Mittel von 3,2 %.

Eine Abhängigkeit zwischen den Gruppen C und A beziehungsweise C und B konnten wir nicht feststellen.

Untersuchungen an männlichen und weiblichen Versuchspersonen

Um festzustellen, ob es auch beim Menschen einen "Normalwert" der Lysosomen in den Thrombozyten gibt, wie wir ihn von jeder der besprochenen Tierarten her kennen, untersuchten wir zwanzig gesunde männliche und vierzehn weibliche Versuchspersonen. Um gleiche Voraussetzungen für alle Untersuchungen zu schaffen, wurde nur Nüchternblut verwendet.

Die Versuche ergaben im Einzelnen:

b) Untersuchungen an männlichen Probanden

	A	B	C	
1.	8o	393	27	
2.	81	386	33	
3.	79	384	37	
4.	78	4o1	21	
5.	72	4o9	19	
6.	82	395	23	
7.	95	376	29	
8.	82	397	21	
9.	89	396	15	$X_A = 88 \approx 18\ \%$
1o.	85	399	16	
11.	81	4o7	14	$X_B = 396 \approx 79\ \%$
12.	83	379	35	
13.	91	4oo	9	$X_C = 16{,}7 \approx 3\ \%$
14.	98	393	9	
15.	1o8	386	6	
16.	99	399	2	
17.	71	419	1o	
18.	83	414	3	
19.	11o	387	3	
2o.	118	381	1	

Tabelle 12: Verteilung der Lysosomen in den Thrombozyten männlicher Versuchspersonen.

Der Mittelwert der Gruppe A beträgt $X_A = 88$
Der Mittelwert der Gruppe B beträgt $X_B = 396$
Der Mittelwert der Gruppe C beträgt $X_C = 17$

Bei den männlichen Versuchspersonen enthalten

18 % der Thrombozyten keine Lysosomen

79 % der Thrombozyten leicht doppelbrechende Lysosomen

3 % der Thrombozyten stärker doppelbrechende Lysosomen

Der mittlere Fehler des Mittelwertes der

Gruppe A beträgt 12,8 ≈ 13
Gruppe B beträgt 8,6 ≈ 7
Gruppe C beträgt 11,8 ≈ 12

c) Untersuchungen an weiblichen Probanden

	A	B	C
1.	98	4oo	2
2.	121	376	3
3.	14o	358	2
4.	1oo	396	4
5.	75	419	6
6.	1o5	393	2
7.	93	398	9
8.	97	396	7
9.	122	372	6
1o.	12o	376	4
11.	128	37o	2
12.	1o9	385	6
13.	122	374	4
14.	148	35o	4

$X_A = 113 \approx 23\ \%$

$X_B = 384 \approx 77\ \%$

$X_C = 4,35 \approx o,9\ \%$

Tabelle 13: Verteilung der Lysosomen in den Thrombozyten weiblicher Versuchspersonen

Der Mittelwert bei Gruppe A beträgt $X_A \approx 113$
Der Mittelwert bei Gruppe B beträgt $X_B \approx 384$
Der Mittelwert bei Gruppe C beträgt $X_C \approx 4,4$

Bei den weiblichen Versuchspersonen enthalten

23 % der Thrombozyten keine Lysosomen

77 % der Thrombozyten leicht doppelbrechende Lysosomen

o,9 % der Thrombozyten stärker doppelbrechende Lysosomen

Der mittlere Fehler des Mittelwertes der

Gruppe A beträgt 19,7 ≈ 20 %
Gruppe B beträgt 16,3 ≈ 16 %
Gruppe C beträgt 2,3 ≈ 2 %

d) Gegenüberstellung der an gesunden männlichen und weiblichen Probanden gewonnenen Ergebnisse

Zusammenstellung der Mittelwerte

	A	B	C
männlich	88	396	17
weiblich	113	384	4,4

Tabelle 14: Mittelwerte von männlichen und weiblichen Versuchspersonen.

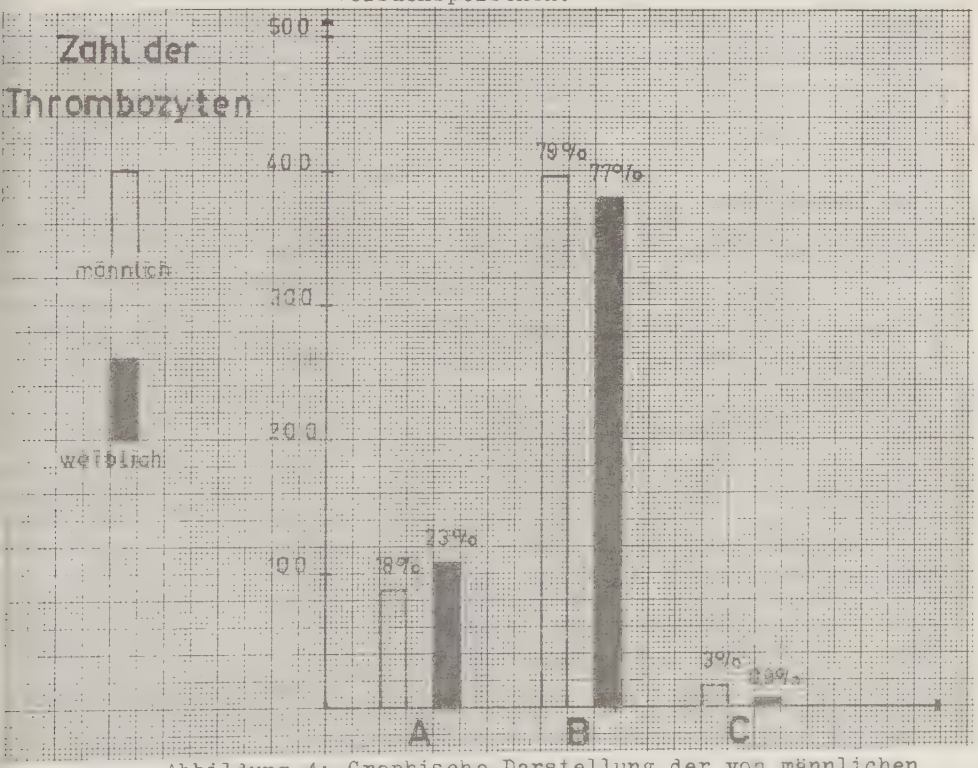


Abbildung 4: Graphische Darstellung der von männlichen und weiblichen Versuchspersonen gewonnenen Werte der Lysosomenverteilung in den Thrombozyten.

Ergebnisse:

Die Werte ergeben, daß beim gesunden Menschen der Prozentsatz der nicht doppelbrechenden Thrombozyten zwischen 18 % und 23 % liegt. Zahlenmäßig liegen die Werte etwa zwischen 88 und 113 bei 5oo ausgezählten Zellen. Lysosomentragende Thrombozyten der Gruppe B liegen zwischen 77 % und 79 %, in Zahlen: zwischen 384 und 396 bei 5oo differenzierten Zellen.

Plättchen, die die stärker doppelbrechenden Lysosomen der Gruppe C enthalten, liegen zwischen o,9 % und 3 %; in Zahlen zwischen 4 und 17 bei 5oo ausgezählten Thrombozyten. Frauen haben etwa 5 % mehr Thrombozyten, die nicht doppelbrechen, während Männer etwa um denselben Prozentsatz, nämlich 4,4 %, mehr lysosomentragende Plättchen besitzen. Dabei verteilen sich die Lysosomen zu etwa gleichen Teilen auf die Gruppen B und C.

Der Mittelwert von weiblichen und männlichen gesunden Probanden beträgt für die

Gruppe A X_A = 1oo ≈ 2o %
Gruppe B X_B = 393 ≈ 79 %
Gruppe C X_C = 11,6 ≈ 2 %

Der mittlere Fehler des Mittelwertes, also die Streuung, beträgt für

Gruppe A +- 15,7 ≈ +- 16
Gruppe B +- 13,4 ≈ +- 13
Gruppe C +- 8,7 ≈ +- 9

Aus diesen Berechnungen lassen sich für den gesunden Menschen Normwerte für 5oo ausgezählte Zellen angeben:

Gruppe A 8o - 12o
Gruppe B 38o - 42o
Gruppe C o - 2o

B) Untersuchungen an Kranken

Um festzustellen, ob Krankheiten irgendwelchen Einfluß auf die Lysosomen in den Thrombozyten haben, untersuchten wir 61 Fälle. Unter den Krankheiten wurden jene ausgewählt, die sich in irgendeiner Weise auf das Blutbild auswirken. Das Blut wurde vorwiegend vor oder kurz nach dem Frühstück abgenommen. Nur in drei Fällen wurde es gegen Abend entnommen.

Im Einzelnen wurden untersucht

Patienten mit a) Anämien verschiedener Genese
b) Leukämien
c) Cytostatika-Behandlung
d) Thrombopenien
e) Thrombopathien
f) Symptomatischen Polyglobulien

Zu a) Anämien verschiedener Genese

Es wurde das Blut von 14 Patienten untersucht. Als Anämie wurde eine Erythrozytenzahl unter drei Millionen gewertet.

Pat.	Klin.Diagnose	Blutbild	Werte A	B	C
1.S.	chron.Niereninsuffizienz	HK 22%, Hb 8,6 g%, Ery 2,5 Mill, Leuko 4200, Thrombo 329000	49	405	45
2.K.	chron.Niereninsuffizienz	HK 22%, Hb 7,6 g%, Ery 2,6 Mill, Leuko 4700, Thrombo 205000	157	316	27
3.K.	chron.Niereninsuffizienz	HK 25%, Hb 7,2 g%, Ery 2,5 Mill, Leuko 11900, Thrombo 242000	33	414	53
4.S.	chron.Niereninsuffizienz	HK 33%, Hb 9,4 g%, Ery 3,8 Mill, Leuko 5850, Thrombo 218000	62	434	4

Pat.	Klin.Diagnose	Blutbild	A	B	C
5.M.	chron.Niereninsuffizienz	HK 29%, Hb 8,o g%, Ery 2,6 Mill, Leuko 895o, Thrombo 155ooo	7o	414	16
6.H.	chron.Niereninsuffizienz	HK 22%, Hb 8,1 g%, Ery 2,4 Mill, Leuko 53oo, Thrombo 11oooo	75	379	46
7.F.	chron.Niereninsuffizienz	HK 19%, Hb 7,o g%, Ery 3,o Mill, Leuko 645o, Thrombo 1o9ooo	47	411	45
8.M.	Osteomyelosklerose	HK 31%, Hb 8,8 g%, Ery 2,5 Mill, Leuko 21oo, Thrombo 186ooo	48	437	15
9.S.	Osteomyelosklerose	HK 14%, Hb 5,o g%, Ery 1,5 Mill, Leuko 455o, Thrombo 8oooo	26	428	46
1o.R.	Hepatitis	HK 27%, Hb 8,3 g%, Ery 2,4 Mill, Leuko 1o8oo, Thrombo 71ooo	5o	44o	18
11.M.	Lebercirrhose, Blutungsanämie bei Oesoph.-Varizen	HK 27%, Hb 6,7 g%, Ery 2,5 Mill, Leuko 1835o, Thrombo 115ooo	24	46o	16
12.M.	Lungentumor	HK 34%, Hb 8,3 g%, Ery 2,8 Mill, Leuko 815o, Thrombo 21oooo	48	388	64
13.G.	Sprue	HK 24%, Hb 7,9 g%, Ery 2,7 Mill, Leuko 78oo, Thrombo 49oooo	43	441	16
14.B.	Erythroleukämie	HK 21%, Hb 6,8 g%, Ery 1,5 Mill, Leuko 335o, Thrombo 124ooo	18	473	29

Tabelle 15: Verteilung der Lysosomen in Thromoozyten von Patienten mit Anämie

Der Mittelwert der Gruppe A beträgt $X_A = 53,5 \approx 11\ \%$
Der Mittelwert der Gruppe B beträgt $X_B = 416 \approx 83\ \%$
Der Mittelwert der Gruppe C beträgt $X_C = 31,4 \approx 6\ \%$

Bei den Anämikern verschiedener Genese enthalten

11 % der Thrombozyten keine Lysosomen

83 % der Thrombozyten leicht doppelbrechende Lysosomen

6 % der Thrombozyten stärker doppelbrechende Lysosomen

Zu b) Leukämien

Es wurden die Thrombozyten von 11 Leukämien untersucht. Davon waren vier akute, der Rest chronische myeloische Leukämien

Pat.	Klin.Diagnose	Blutbild	Werte A	B	C
1.B.	akute Myelose	HK 33%, Hb 9,5 g%, Ery 3,3 Mill, Leuko 435o, Thrombo 152ooo	7	458	35
2.E.	akute Myelose	HK 2o%, Hb 6,7 g%, Ery 1,8 Mill, Leuko 72oo, Thrombo 23ooo	7	418	75
3.Ü.	akute Myelose	HK 2o%, Hb 9,2 g%, Ery 2,4 Mill, Leuko 5ooo, Thrombo 78ooo	36	438	26
4.B.	akute Myelose	HK 42%, Hb 11,9 g%, Ery 4,o Mill, Leuko 2o9oo, Thrombo 69ooo	36	416	48
5.E.	chron.Myelose	HK 45%, Hb 13,2 g%, Ery 5 Mill, Leuko 92oo, Thrombo 1o4ooo	28	44o	31
6.K.	chron.Myelose	HK 22%, Hb 6,3 g%, Ery 1,5 Mill, Leuko 357oo, Thrombo 4oooo	3o	441	29
7.J.	chron.Myelose	HK 31%, Hb 7,4 g%, Ery 3,o Mill, Leuko 146oo, Thrombo 38ooo	32	442	26
8.G.	chron.Myelose	HK 25%, Hb 5,8 g%, Ery 2,7 Mill, Leuko 1o4oo, Thrombo 8ooo	42	43o	28

Pat.	Klin.Diagnose	Blutbild	Werte A	B	C
9.Sch.	chron.Myelose	HK 25%, Hb 7,6 g%, Ery 2,3 Mill, Leuko 284oo, Thrombo 31ooo	22	446	32
1o.S.	chron.Myelose	HK 42%, Hb 13,6 g%, Ery 5,2 Mill, Leuko 8o5oo, Thrombo 144ooo	34	434	32
11.K.	chron.Myelose	HK 27%, Hb 8,5 g%, Ery 3,4 Mill, Leuko 263ooo, Thrombo 2o5ooo	68	414	2o

Tabelle 16: Verteilung der Lysosomen in Thrombozyten von Patienten mit Leukämie

Der Mittelwert der Gruppe A beträgt $X_A = 31 \approx 6$ %
Der Mittelwert der Gruppe B beträgt $X_B = 434 \approx 87$ %
Der Mittelwert der Gruppe C beträgt $X_C = 34,7 \approx 7$ %

Bei den Leukämien enthalten

6 % der Thrombozyten keine Lysosomen
82 % der Thrombozyten leicht doppelbrechende Lysosomen
7 % der Thrombozyten stärker doppelbrechende Lysosomen

Zu c) Cytostatika - Behandelte

Es wurden 14 Personen untersucht. Davon hatten 7 Personen eine Lymphogranulomatose, drei ein Mamma-Carcinom, je eine ein Melanom, Plasmocytom, Rethothelsarkom und Gallengangs-Carcinom.

Pat.	Klin. Diagnose Cytostatikum	Blutbild	Werte A	 B	 C
1.A.	Hodgkin Cyto: Velbe^{R}	HK 3o%, Hb 8,6 g%, Ery 2,7 Mill, Leuko 275o, Thrombo 25ooo	68	386	46
2.B.	Hodgkin Cyto: Endoxan^{R}	HK 29%, Hb 1o,1 g%, Ery 3,3 Mill, Leuko 1o5oo, Thrombo 15625	1o6	322	72
3.H.	Hodgkin Cyto: Velbe^{R}	HK 39%, Hb 11,o g%, Ery 4,6,Mill, Leuko 45oo, Thrombo 155ooo	42	428	3o
4.H.	Hodgkin Cyto: Velbe^{R}	HK 42%, Hb 11,3 g%, Ery 4,1 Mill, Leuko 1125o, Thrombo 86ooo	3o	416	54
5.H.	Hodgkin Cyto: Velbe^{R}	HK 15%, Hb 6,7 g%, Ery 1,4 Mill, Leuko 49oo, Thrombo 247ooo	3o	4o2	68
6.H.	Hodgkin Cyto: Endoxan^{R}	HK 32%, Hb 9,3 g%, Ery 3,5 Mill, Leuko 785o, Thrombo 16oooo	1o	415	75
7.L.	Hodgkin Cyto: Endoxan^{R}	HK 22%, Hb 7,4 g%, Ery 2,8 Mill, Leuko 35oo, Thrombo 1o5ooo	47	4o7	46
8.S.	Mamma-Ca. Cyto: Sinalost^{R}	HK 35%, Hb 11,5 g%, Ery 3,o7 Mill, Leuko 58oo, Thrombo 148ooo	31	435	35
9.K.	Mamma-Ca. Cyto: Mitarson^{R}	HK 39%, Hb 14,3 g%, Ery 4,o Mill, Leuko 65oo, Thrombo 27oooo	49	392	59
1o.D.	Mamma-Ca. Cyto: Sinalost^{R}	HK 34%, Hb 8,6 g%, Ery 3,1 Mill, Leuko 113oo, Thrombo 178ooo	47	438	15
11.K.	Plasmocytom Cyto: Endoxan^{R}	HK 18%, Hb 5,8 g%, Ery 2,6 Mill, Leuko 345o, Thrombo 49ooo	38	414	48
12.E.	Melanom Cyto: Asta Nr. Z 4828	HK 37%, Hb 9,9 g%, Ery 4,o Mill, Leuko 43oo, Thrombo 12oooo	35	427	38
13.R.	Retothelsarkom Cyto: Asta Nr. Z 4828	HK 42%, Hb 14 g%, Ery 3,8 Mill, Leuko 35oo, Thrombo 43ooo	38	448	14
14.S.	Gallengangs-Ca Cyto: Raenosan	HK 2o%, Hb 11,2 g%, Ery 2,4 Mill, Leuko 11o5o, Thrombo 261ooo	52	43o	1o

Tabelle 17: Verteilung der Lysosomen in den Thrombozyten von Patienten mit Cytostatika-Behandlung.

Der Mittelwert der Gruppe A beträgt X_A = 44,6 ≈ 9%
Der Mittelwert der Gruppe B beträgt X_B = 41o ≈ 82%
Der Mittelwert der Gruppe C beträgt X_C = 43,5 ≈ 9%

Bei Patienten, die mit Cytostatika behandelt wurden, waren
9 % der Thrombozyten nicht doppelbrechend
82 % der Thrombozyten leicht doppelbrechend
9 % der Thrombozyten stärker doppelbrechend.

Zu d) Thrombocytopenien

Es wurden neun Untersuchungen gemacht. Dabei diente als Grundlage eine Thrombopenie unter 7oooo. Je zwei Patienten hatten eine Osteomyelosklerose und Pancytopenie. Je ein Patient eine aplastische Anämie, einen Morbus Waldenström, eine Perniciosa, eine Lebercirrhose und eine Cholecystitis.

Pat.	Klin.Diagnose	Blutbild	Werte A	B	C
1.K.	Osteomyelosklerose	HK 2o%, Hb 4,7 g%, Ery 1,6 Mill, Leuko 238oo, Thrombo 22ooo	48	443	29
2.S.	Osteomyelosklerose	HK 29%, Hb 1o,4 g%, Ery 3,2 Mill, Leuko 495o, Thrombo 34ooo	37	44o	23
3.N.	Pancytopenie	HK 22%, Hb 7,9 g%, Ery 3,2 Mill, Leuko 166o, Thrombo 17ooo	5o	44o	1o
4.K.	Pancytopenie bei Glutathionreduktase-mangel	HK 15%, Hb 5,1 g%, Ery 1,6 Mill, Leuko 85o, Thrombo 18oo	24	464	12
5.L.	Aplastische Anämie	HK 24%, Hb 7,o g%, Ery 2,5 Mill, Leuko 61oo, Thrombo 41ooo	6o	426	14

Pat.	Klin.Diagnose	Blutbild	Werte A	B	C
6.W.	Morbus Waldenström	HK 9%, Hb 6,7 g%, Ery 1,18 Mill, Leuko 7oo, Thrombo 35oo	44	444	12
7.G.	Perniciöse Anämie	HK 3o,-, Hb 9,7 g%, Ery 3,3 Mill, Leuko 57oo, Thrombo 168oo	2o	454	26
8.H.	Lebercirrhose	HK 31%, Hb 9,7 g%, Ery 2,9 Mill, Leuko 31oo, Thrombo 62ooo	4o	438	42
9.V.	Cholecystitis	HK 35%, Hb 13,7 g%, Ery 3,7 Mill, Leuko 825o, Thrombo 61ooo	44	441	15

Tabelle 18: Verteilung der Lysosomen in den Thrombozyten von Patienten mit Thrombozytopenie

Der Mittelwert für Gruppe A beträgt $X_A = 4o,8 \approx 8$ %
Der Mittelwert für Gruppe B beträgt $X_B = 444 \approx 89$ %
Der Mittelwert für Gruppe C beträgt $X_C = 21,5 \approx 3$ %

Von den Thrombozyten bei Patienten mit Thrombozytopenie enthalten

8 % keine doppelbrechenden Substanzen
89 % doppelbrechende Substanzen der Gruppe B
3 % doppelbrechende Substanzen der Gruppe C

Zu e) Thrombopathien

Da die Thrombopathien zu den seltenen Krankheiten gehören, fanden wir nur 4 Patienten mit einem Defekt in der Thrombozytenfunktion. Zwei Patienten hatten eine essentielle Thrombopenie (Morbus Werlhof), ein Patient hatte eine qualitative Plättchenfunktionsstörung mit verminderter Adhäsivität und Retraktion, ein Patient hatte eine konstitutionelle Thrombopathie vom Typ v.Willebrand-Jürgens.

Pat.	Klin.Diagnose	Blutbild	Werte A	B	C
1.K.	Morbus Werlhof	HK 35%, Hb 11,9 g%, Ery 2,6 Mill, Leuko 56oo, Thrombo 97ooo	29	437	34
2.H.	Morbus Werlhof	HK 4o%, Hb 13,3 g%, Ery 4,4 Mill, Leuko 525o, Thrombo 6ooo	66	418	16
3.K.	verminderte Adhäsivität und verminderte Retraktion	HK 25%, Hb 7,2 g%, Ery 2,5 Mill, Leuko 119oo, Thrombo 242ooo	33	414	53
4.K.	v.Willebrand-Jürgens	HK 39%, Hb 12,8 g%, Ery 4,1 Mill, Leuko 7ooo, Thrombo 182ooo	23	466	11

Tabelle 19: Verteilung der Lysosomen in Thrombozyten von Patienten mit Thrombozytopathie

Der Mittelwert der Gruppe A beträgt $X_A = 38 \approx 7$ %
Der Mittelwert der Gruppe B beträgt $X_B = 435 \approx 87$ %
Der Mittelwert der Gruppe C beträgt $X_C = 28,5 \approx 6$ %

Von den untersuchten Thrombopathien enthalten

7 % der Thrombozyten keine Lysosomen
87 % der Thrombozyten Lysosomen der Gruppe B
6 % der Thrombozyten Lysosomen der Gruppe C

Für eine statistische Auswertung sind diese Ergebnisse wegen der geringen Zahl von Untersuchungen nicht zu verwerten.

Zu f) Symptomatische Polyglobulien

Wie die Thrombopathien, sind auch die Polyglobulien sehr selten. Wir fanden fünf Personen, von denen eine gesund war, eine eine Emphysembronchitis mit Herzinsuffizienz, eine einen Herzinfarkt, eine eine

Hypertonie, eine ein Mitralvitium und Niereninsuffizienz hatte. Als polyglobul wurde eine Erythrozytenzahl über 5,5 Mill. gewertet.

Pat.	Klin.Diagnose	Blutbild	Werte A	B	C
1.G.	Gesund	HK 52%, Hb 17 g%, Ery 6,7 Mill, Leuko 65oo, Thrombo -	113	376	11
2.G.	Emphysembronchitis, Herzinsuffizienz	HK 5o%, Hb 21 g%, Ery 6,6 Mill, Leuko 48oo, Thrombo -	82	415	3
3.K.	Herzinfarkt	HK 5o%, Hb 16,7 g%, Ery 6,3 Mill, Leuko 74oo, Thrombo 1o3ooo	46	444	1o
4.M.	Hypertonie	HK 53%, Hb 16,2 g%, Ery 5,7 Mill, Leuko 8275, Thrombo 134ooo	4o	476	24
5.K.	Mitralvitium Niereninsuffizienz	HK 51%, Hb 16,4 g%, Ery 6,4 Mill, Leuko 9o5o, Thrombo 3oooo	96	388	16

Tabelle 2o: Verteilung der Lysosomen in Thrombozyten von Patienten mit Polyglobulien

Der Mittelwert der Gruppe A beträgt X_A = 75,5≈14,5%
Der Mittelwert der Gruppe B beträgt X_B = 418 ≈ 82 %
Der Mittelwert der Gruppe C beträgt X_C = 12,8 ≈ 2,5%

Von den untersuchten Polyglobulien enthalten

15 % keine doppelbrechenden Thrombozyten
82 % Lysosomen der Gruppe B
3 % Lysosomen der Gruppe C

Wie die Thrombopathien, so sind auch die Polyglobulien wegen der geringen Anzahl von Werten für eine statistische Aussage nicht verwertbar.

Zu g) Ergebnisse

Gegenüberstellung der an den untersuchten Patienten gewonnenen Ergebnisse

Zusammenstellung der Mittelwerte

	A	B	C
Anämie	53,5	416	31,4
Leukämie	31	434	34,7
Cytostatika-Behandelte	44,6	41o	43,5
Thrombopenie	4o,8	444	21,5

Tabelle 21: Mittelwerte der Doppelbrechung der Thrombozyten von Patienten mit Anämie, Leukämie, Cytostatika-Behandlung und Thrombopenie

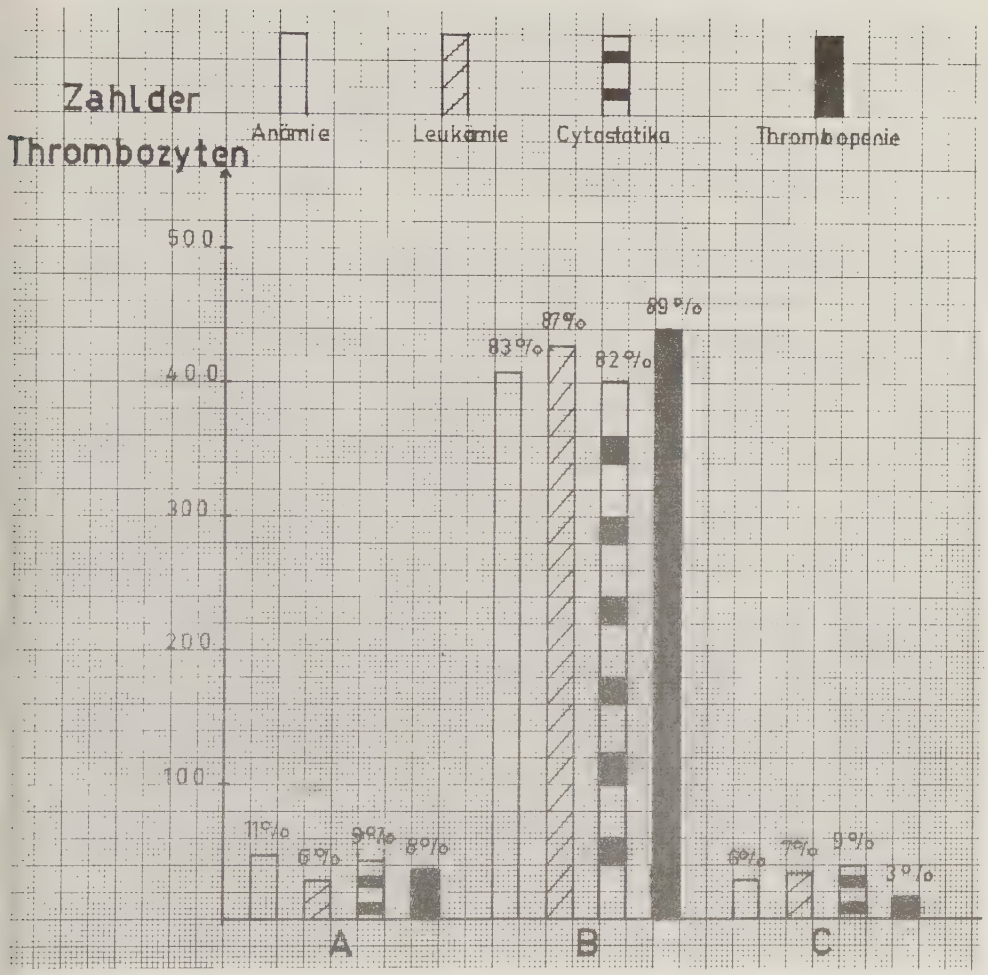


Abbildung 5: Graphische Darstellung der von Patienten mit Anämie, Leukämie, sowie Patienten mit Cytostatika-Behandlung und Thrombopenie gewonnenen Werte der Lysosomenverteilung in den Thrombozyten.

Die Werte zeigen, daß bei den untersuchten Krankheiten, die nicht doppelbrechenden Thrombozyten zwischen 6 % und 11 % liegen. Bei 5oo ausgezählten Zellen heißt das zwischen 31 und 54. Lysosomentragende Thrombozyten der Gruppe B liegen zwischen 82 % und 89 %. Das sind 41o - 444 Zellen pro 5oo differenzierten Plättchen.

Thrombozyten, die die stärker doppelbrechenden Lysosomen der Gruppe C enthalten, liegen zwischen 3 % und 9 %, das heißt 21 - 44 Zellen pro 5oo ausgezählten Thrombozyten.

Nicht berücksichtigt wurden die an Patienten mit Thrombopathie und Polyglobulie gewonnenen Werte, da sie wegen der geringen Zahl statistisch zu unsicher sind.

Die Thrombopathien scheinen sich mit Werten von

7 % für Gruppe A
87 % für Gruppe B
6 % für Gruppe C

gut in die Reihe der oben aufgezählten Werte einzureihen.

Bei den Patienten mit Polyglobulie liegt die Gruppe A mit einem Wert von 14,5 % höher als das Mittel bei den übrigen untersuchten Patienten mit pathologischen Blutbildern. Die Gruppe B ergibt einen Wert von 82 %, welcher zu dem Mittel der übrigen Erkrankungen paßt.

Die Gruppe C ist mit einem Wert von 3,5 % unter dem Mittel. Gruppe A und C würden mit ihren Ergebnissen mehr zu den an Gesunden gewonnenen Werten passen, während die Gruppe B mehr zu den an Kranken ermittelten zu tendieren scheint.

Zwischen den Gruppen der untersuchten Krankheiten sind keine wesentlichen Unterschiede zu finden. Es ist daher gerechtfertigt sie gemeinsam zu betrachten.

Bei der Berechnung der Mittelwerte ergibt sich für die

Gruppe A 42,5 ≈ 8,5 %
Gruppe B 425 ≈ 85 %
Gruppe C 33 ≈ 6,5 %

Somit enthalten bei den untersuchten Erkrankungen des Blutes

8,5 % der Thrombozyten keine Lysosomen
85 % der Thrombozyten Lysosomen der Gruppe B
6,5 % der Thrombozyten Lysosomen der Gruppe C

Die Streuung für Gruppe A beträgt $SX_A = \pm 22,5$
Die Streuung für Gruppe B beträgt $SX_B = \pm 24,6$
Die Streuung für Gruppe C beträgt $SX_C = \pm 23$

Gegenüberstellung der an Gesunden und Kranken gewonnenen Ergebnisse

Zusammenstellung der Mittelwerte

	A	B	C
Gesunde	100	393	12
Kranke	43	425	33

Tabelle 22: Mittelwerte der Gesunden und Kranken

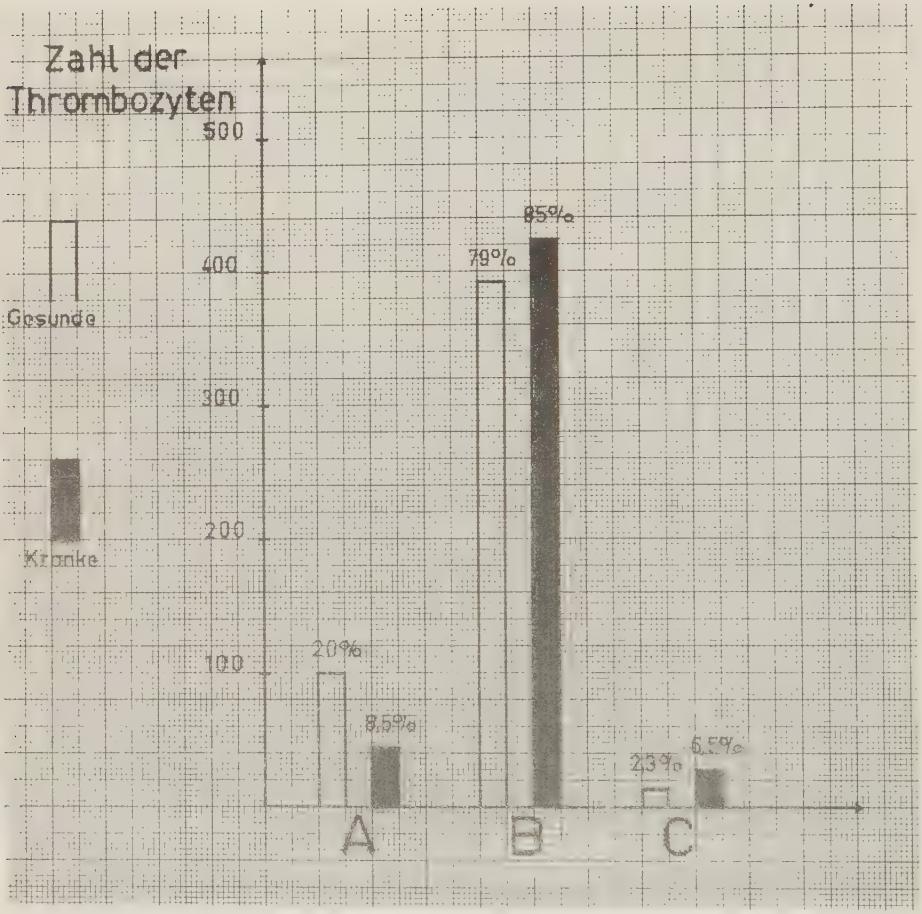


Abbildung 6: Vergleichende graphische Darstellung der von Gesunden und Kranken gewonnenen Werte der Lysosomenverteilung in den Thrombozyten.

Vergleicht man die Werte von Gesunden und Kranken, so zeigt sich, daß bei den Kranken die nicht doppelbrechenden Thrombozyten um etwa 11 % abnehmen.

Bei Gruppe B liegt die Doppelbrechung der Kranken um etwa 6 % höher, bei Gruppe C um 4 %.

Die Doppelbrechung nimmt bei den untersuchten Krankheiten um etwa 1o % zu. Die Lysosomenvermehrung teilt sich dabei auf die beiden Gruppen B und C wie 6:4 auf.

Der Lysosomenanstieg entspricht der Verminderung der nicht doppelbrechenden Thrombozyten.

IV Besprechung

A) Allgemeines

Polarisationsoptische Untersuchungen an doppelbrechenden Thrombozyten sind noch nirgends durchgeführt worden. Diese Untersuchungen geben uns einen Überblick über den Gehalt der Thrombozyten an Lysosomen mit Myelinstruktur.

Bei verschiedenen Tieren, beim gesunden Menschen und unter pathologischen Bedingungen wurde die Doppelbrechung in den Thrombozyten bestimmt.

Bei der Betrachtung im Hellfeld ist das Protoplasma der Thrombozyten nur gering hellblau angefärbt. Man kann es zwischen den dunkelblau erscheinenden Granula gerade eben erkennen. Eine Metachromasie ist an ihnen nicht nachweisbar.

Zwischen gekreuzten Polars erscheinen die Thrombozyten als graue, lichtschwache Gebilde. In einem Großteil von ihnen tritt Doppelbrechung auf. Bei diesen doppelbrechenden Substanzen handelt es sich um Lysosomen mit Myelinstruktur. Nach ihrer Größe und Stärke der Doppelbrechung teilen wir die Lysosomen ein in Gruppe B und C. Als Gruppe A wurden die Thrombozyten o h n e Doppelbrechung gewertet, siehe Seite 19.

Die mit B bezeichneten Lysosomen sind zwischen gekreuzten Polars gerade eben als kleine weiße Pünktchen zu erkennen. Sie verteilen sich in verschieden großer Zahl wahllos über die ganze Zelle.

Vergleicht man die Lokalisation dieser Strukturen mit dem Hellfeld, so scheinen sie den Granula im Protoplasma zugehörig zu sein, siehe Seite 19.

Die mit C bezeichneten Lysosomen treten als lichtstarke, helle Strukturen zwischen gekreuzten Polars deutlich hervor. Sie können dabei von weiß über gelblich bis gelbrot erscheinen. Sie treten meist in der Einzahl oder paarweise auf und sind gewöhnlich am Zellrand lokalisiert.

Vergleicht man auch hier den Standort mit dem Hellfeld, so entsprechen sie einzelnen Granula in den Plättchen, siehe Seite 19.

Eine ganz sichere Aussage läßt sich allerdings, besonders bei den mit B bezeichneten kleinen lichtschwachen Lysosomen, nicht machen, da die Strukturen an der Grenze des Auflösungsvermögens des Mikroskopes stehen.

B) Besprechung der methodischen Fehler

Bei den Untersuchungen der Fehlerquellen ergab sich:

1. für genaue Werte muß ein absolut sauberes Mikroskop verwendet werden, da man sonst kleine Schmutzteilchen mit nicht doppelbrechenden Thrombozyten verwechseln kann;
2. nach Varianzanalyse Modell "Zweiweg-Klassifikation, hierarchische Struktur ohne Wiederholung" sind die "Fehler", das heißt Variationen beim Ausstreichen größer als beim Auszählen.

C) Besprechung der Untersuchungen am Tier

Insgesamt wurden sechs Tierarten untersucht, davon drei Nager und drei Paarzeher. Das Ausmaß und die Stärke der Doppelbrechung, und damit der Gehalt an Lysosomen, war für die einzelnen Tierarten unterschiedlich; bei ein und derselben Art jedoch immer konstant.

Bei den Nagern war auffällig, daß die Lysosomen der Gruppe B zwischen den drei Tierarten nur gering differierte. Mit einem Prozentgehalt zwischen 64,2 % und 69,6 % beträgt die Differenz nur 5 %, während Gruppe A Schwankungen von 21 % (11,8 % - 32,6 %) und Gruppe C von 16 % (2,6 % - 18,6 %) aufweisen.

Bei den Paarzehern fanden sich in allen drei Gruppen größere Unterschiede. In Gruppe A 17 % (3 % - 2o %), in Gruppe B 26 % (62 % - 88 %), in Gruppe C 1o % (8,4 % - 18 %).

D) Besprechung der Untersuchungen am Menschen

a) Beziehungen zwischen Tagesablauf und Lysosomenzahl

Es wurde um 8^{00} Uhr ein Nüchternwert, um 14^{00} Uhr und um $2o^{00}$ Uhr Blut entnommen. Dabei zeigte sich bei drei Personen um die Mittagszeit eine deutliche Abnahme der Lysosomen der Gruppe B. Spiegelbildlich verhielt sich dazu eine Zunahme der nicht doppelbrechenden Thrombozyten der Gruppe A. Die Lysosomen der Gruppe C verhielten sich unauffällig.

Auch bei Versuchsperson IV und V verhalten sich die Gruppen A und B spiegelbildlich, während sich die Gruppe C indifferent verhält. VP IV hat um 14^{00} Uhr einen minimalen Anstieg der Lysosomenzahl in Gruppe B, VP V eine starke Abnahme. Bei genauer Erkundigung nach den Essenszeiten hatten Versuchspersonen I, II und III etwa eine Stunde vor Blutabnahme um 14^{00} Uhr gegessen. VP IV hatte ohne Mittagessen bis kurz vor der Blutentnahme im Schwimmbad seine Zeit ver-

bracht; VP V hatte ohne Mittagessen bis zur Blutentnahme körperlich gearbeitet (Autoreparatur). Daraus läßt sich entnehmen, daß die Lysosomenzahl einmal vom Essen, zum anderen eventuell auch von körperlicher Anstrengung beeinflußt wird. Wegen der geringen Zahl von Untersuchungen, können diese Beziehungen allerdings nur als Vermutungen geäußert werden.

b) Untersuchungen an Gesunden

Es wurden 14 weibliche und 2o männliche Versuchspersonen untersucht. Dabei ergab sich, daß die männlichen Versuchspersonen um 4 % mehr Lysosomen enthalten, als die weiblichen. Dieses Übermaß verteilt sich etwa gleichmäßig auf die Gruppen B und C mit je 2 %. Da die Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Probanden so gering waren, stellten wir, ohne Berücksichtigung der Geschlechter, für den gesunden Menschen folgende Normwerte auf, die sich alle auf 5oo ausgezählte Zellen beziehen und sich aus dem mittleren Fehler des Mittelwertes aller Ergebnisse errechnen lassen.

Gruppe A 8o - 12o
Gruppe B 38o - 42o
Gruppe C o - 2o.

c) Untersuchungen an Kranken

Es wurden 57 Kranke untersucht. Auf eine Einteilung in weibliche und männliche Probanden wurde wegen der geringen Unterschiede, wie sich aus den Ergebnissen bei Gesunden ersehen läßt, verzichtet. Im Einzelnen haben wir Blut von

14 Patienten mit Anämien
11 Patienten mit Leukämien
14 Patienten mit Cytostatika-Behandlung
9 Patienten mit Thrombopenien
4 Patienten mit Thrombopathien und
5 Patienten mit Polyglobulien

untersucht.

Die beiden letzten wurden statistisch nicht ausgewertet, da ihre Aussage wegen der geringen Zahl an Untersuchungen zu unsicher erschien.

Wie sich aus einem Vergleich der verschiedenen Krankheitsgruppen ergab, reagieren die Thrombozyten auf unphysiologische Bedingungen und Noxen verschiedener Art in Bezug auf ihren Lysosomengehalt in gleicher Weise mit einer Vermehrung derselben.

In den zu Gruppe A gehörenden, nicht doppelbrechenden Thrombozyten beträgt die maximale Differenz zwischen den einzelnen Krankheiten 5 %, in der die kleinen Lysosomen enthaltenden Gruppe B 7 %, und in Gruppe C mit den größeren Lysosomen 6 %. Aufgrund dieser geringen Differenzen fühlten wir uns berechtigt, die Krankheiten in ihren Auswirkungen auf den Lysosomengehalt in den Thrombozyten gemeinsam zu betrachten. Dabei ergaben sich folgende Werte:

8,5 % der Thrombozyten von Kranken enthalten keine Lysosomen mit Myelinstruktur

85 % der Thrombozyten von Kranken enthalten leicht doppelbrechende Lysosomen

6,5 % der Thrombozyten von Kranken enthalten stärker doppelbrechende Lysosomen

d) Vergleich zwischen den an Gesunden und Kranken gefundenen Werten

Bei einem Vergleich der Ergebnisse konnten wir feststellen, daß sich die Lysosomen in den Thrombozyten unter bestimmten pathologischen Einflüssen vermehren. Bei einer Gesamtzunahme von 1o % ist der Anstieg der kleinen, der Gruppe B zugehörigen Lysosomen 6 %, der der großen, zu Gruppe C gehörenden 4 %, bei entsprechender Abnahme der nicht doppelbrechenden Thrombozyten der Gruppe A.

Über die Funktion der Lysosomen, die sich bei den obengenannten Krankheiten vermehren, können nur Vermutungen angestellt werden.

Die Vermehrung der Lysosomen könnte ein Beitrag zur Abwehrfunktion des Körpers sein, da man den Thrombozyten speichernde und Antikörper-Eigenschaften zuschreibt (5). Andererseits könnte die Vermehrung der Lysosomen auch ein Autolysezeichen der Plättchen sein, die durch die Krankheitsvorgänge im Körper geschädigt werden.

Im ersteren Fall würde es sich bei den Lysosomen entweder um p r i m ä r e Lysosomen, die von der Zelle ausgeschieden werden, oder um P h a g o l y s o s o m e n handeln. Im zweiten Fall um Z y t o l y s o s o m e n.

V. Zusammenfassung

Bei Supravitalfärbung mit Toluidinblau treten im Protoplasma der Thrombozyten zwischen gekreuzten Polars doppelbrechende Substanzen auf, die nach LISSMAHL und KIETHMÜLLER (15) zu den Lysosomen gehören. Nach dem Gehalt der Lysosomen, der Größe und Lichtstärke, teilen wir die Thrombozyten in drei Gruppen ein:

Gruppe A: Sie enthält keine doppelbrechenden Substanzen.

Gruppe B: Sie enthält kleine, lichtschwache, eben erkennbare, doppelbrechende Körperchen.

Gruppe C: Sie enthält lichtstarke Substanzen, die etwa der Größe der Thrombozyten Granula entsprechen und eventuell mit ihnen identisch sind.

Lysosomen in Thrombozyten scheinen nach unseren Untersuchungen im Tierreich zumindest weit verbreitet zu sein. Beim Menschen sind sie obligat. Sie weisen Tagesschwankungen auf, die eventuell von körperlicher Anstrengung und Mahlzeiten abhängig sind. Für den Gesunden können Normwerte aufgestellt werden. Bei bestimmten Krankheiten steigt der Lysosomengehalt in den Thrombozyten an.

Literaturverzeichnis

1. ARNOLD, S.: Quantitative und qualitative Untersuchungen an basophilen Leukozyten im polarisierten Licht, Diss. Tübingen 1965.

2. CALLERIO-BARBUDIERI, D.: Lysozyme granules and lysosome structures in cell culture. Nature (Lond.) 212, S.1274 (1966).

3. DEUTSCH, E.: Blutgerinnungsfaktor, Wien: Deuticke 1955. (= Einzeldarstellungen aus dem Gesamtgebiet der Biochemie. N.F. 1).

4. FONIO, A. und J.SCHWENDENER: Die Thrombozyten des menschlichen Blutes, Bern: Huber 1942.

5. HEILMEYER, L. und H.BEGEMANN (Hrsg.): Handbuch der inneren Medizin, Bd 2: Blut und Blutkrankheiten, 4.Aufl., Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1951.

6. KÖPPEL, G.: Die Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin, Stuttgart: Schattenauer 1962.

7. WILBRANDT, W., LÜSCHER E.F. und H.ASPER: Einfluß von Thrombozyten-Protein auf die Permeabilität der Blutkapillaren. Helvet. physiol. pharmakol. acta 14, S. C 81 - C 84 (1956).

8. LÜSCHER, E.F.: Biochemische Eigenschaften und physiologische Bedeutung der Blutplättchen. Schweiz. med. Wschr. 89, S. 1o21-1o26 (1959).

9. LÜSCHER, E.F.: Ein fibrinstabilisierender Faktor aus Thrombozyten. Schweiz. med.Wschr. 87, S. 122o-1221 (1957).

1o. MAMMEN, E. und R.GROSS: Blutplättchen und gerinnungsaktive Plasmaproteine. Blut 8, S. 1o9-121, 171-182 (1962).

11. MERKER, H.J.: Struktur und Funktion der Lysosomen. Materia med. Nordmark 17, S. 684-699 (1965).

12. MISSMAHL, H.P.: Nachweis von doppelbrechenden Strukturen im Protoplasma der Leukozyten des peripheren Blutes nach Supravitalfärbung mit Toluidinblau beim Menschen. Klin.Wschr. 42, S. 75o-751 (1964).

13. MISSMAHL, H.P.: Doppelbrechung in Leukozyten des peripheren menschlichen Blutes nach Supravitalfärbung in Toluidinblau. Blut 12, S. 149-158 (1965).

14. MISSMAHL, H.P.: Der feinstrukturelle Aufbau der Granula basophiler Leukozyten des menschlichen Blutes. Blut 12, S. 159-163 (1965).

15. MISSMAHL, H.P. und G.RIETHMÜLLER: Lysosomen: Untersuchungen zur Feinstruktur und einfacher polarisationsoptischer Nachweis. Blut 15, S. 198-201 (1967).

16. REUCK, A.V.S. De and M.P.CAMERON: Lysosomes, London: Churchill 1963 (= Ciba Foundation Symposium 13).

17. SCHMID, G.: Kernsegmentierung und Ausmaß der Doppelbrechung im Protoplasma neutrophiler Leukozyten des peripheren menschlichen Blutes nach Supravitalfärbung mit Toluidinblau, Diss. Tübingen 1966.

18. WELLER, P.: Die direkte Gerinnungsfunktion der Thrombozyten bei Gesunden und Thrombopenien. Blut 12, S. 314-328 (1966).

19. ZELENIN, A.V.: Fluorescence microscopy of lysosomes and related structures in living cells. Nature (Lond.) 212, S. 425-426 (1966).

Lebenslauf

Am 12.11.1942 wurde ich, Gerhard Grospietsch, als Sohn des praktischen Arztes Hans-Dieter Grospietsch und seiner Ehefrau Irmgard, geb. Freise, in Halle/Saale geboren. Ende des Krieges zogen wir nach Grainau, Kreis Garmisch, um. Dort besuchte ich die Volksschule. Am humanistischen Gymnasium in Garmisch-Partenkirchen machte ich 1962 das Abitur. Das Medizinstudium begann ich in Tübingen. Dort bestand ich im Sommer 1965 das Physikum. Nach Semestern in Innsbruck, Kiel und Wien kehrte ich nach Tübingen zurück. Das Medizinische Staatsexamen beendete ich im Februar 1969.